

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**



The LanguageWorks, Inc.  
1123 Broadway  
New York, NY 10010  
Tel. 212 447 6060  
Fax 212 447 6257

**LanguageWorks**

**TRANSLATOR'S CERTIFICATE**

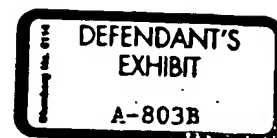
I, Hye-Ran Yur, declare under penalty of perjury that I am thoroughly competent in both Korean and English, and that the attached document is a true and accurate translation of the Service of a Duplicate Copy of the Interim Report, dated January 15, 1996, which I translated from Korean to English, on this 5th day of March, 2002

Hye-Ran Yur  
[print name] Hye-Ran Yur

Sworn to and subscribed before me  
this 5th day of March, 2002

Vilma B. Hoag

VILMA B. HOAG  
NOTARY PUBLIC  
My Commission Expires January 24, 2003



|                        |                                 |                 |
|------------------------|---------------------------------|-----------------|
| Person<br>in<br>Charge | Assistant<br>Junior<br>Official | Office<br>Chief |
| [signed]               | [signed]                        | [signed]        |

|                |                    |
|----------------|--------------------|
| Chief<br>Judge | Autho-<br>rization |
| [signed]       |                    |

**[Korean] Patent Office  
Appeal Tribunal  
Service of a Duplicate Copy of the Interim Report**

Plaintiff      Name    Astra USA, Inc.  
                             Representative: Les Bildman  
                             Address 50 Otis Street, Westborough, MA, U.S.A.

Defendant      Name    1 in addition to Sung-Taik Kim  
                             Address 114-31 Woonne-dong (Seoul Bldg.), Jongro-ku, Seoul

Appeal Trial No. 94-Hangdang-457

Case Designation: 93-Dang-439 (Patent No. 55426 Decision confirming the scope of the patent rights)

This document served is a duplicate copy of the response to a trial case regarding the appeal trial case above.

Attached: Response to the trial case. (1 copy ). The End. [seal affixed]

January 15, 1996

Appeal Chief Judge In Jae CHO



|                  |           |              |             |
|------------------|-----------|--------------|-------------|
| Person in charge | Secretary | Office Chief | Chief Judge |
| [signed]         | [signed]  | [signed]     | [signed]    |

|  |             |  |   |
|--|-------------|--|---|
| Original Copy  |             | Response to the Appeal Trial Case (Supplement)                         |   |
| Plaintiff  | Name        | Astra USA, Inc. Representative: Les Bildman                            |   |
|  | Address     | 50 Otis Street, Westborough, MA USA                                    |   |
|  | Nationality | U.S.A.   |   |
| Representative   | Name        | Sung-Taik KIM<br>Sungmin JOO   | Representative code<br>373 - A 115<br>554 - K 182 |
|  | Address     | 114-31 Woonne-dong (Seoul Bldg.), Jongro-ku, Seoul                     | Telephone<br>764-8855                             |
|  |             |  |   |
| Defendant  | Name        | Chong Kun Dang Co., Ltd. President: Choong Hwan Kim                    |   |
|  | Address     | 410 Shindorim-dong, Kuro-ku, Seoul                                     |   |
|  | Nationality | The Republic of Korea  |   |
| Representative   | Name        | Jong Wan Seo   | Representative code<br>598 - G 077                |
|  | Address     | 828-8 Yuksam-dong, Kangnam-ku, Seoul                                   | Telephone<br>539-1970                             |
|  | Name        | Yeo Beom Yun<br>Hae Sun Park   | Representative code<br>774 - H 416<br>593 - F 202 |
|  | Address     | 824-19 Yuksam-dong, Kangnam-ku, Seoul                                  | Telephone<br>554-7561                             |
| Appeal Trial No.   |             | 94-Handang-457   |   |
| Designation of the case  |             | 93-Dang-439 (Scope confirmation trial concerning Patent No. 55426)     |   |
| Title of the invention   |             | Manufacturing method of oral formulations of omeprazole                |   |
| Intent of and Reason for the request   |             | Attachment   |   |
| Evidence   |             | References A No. 10 through A No. 14                                   |   |
| <p>The above is requested according to the provisions of Article No. 147 and No. 171 of the Patent Law, Article No. 35 of the Utility Model Law, Article No. 72 of the Design Law, and Article No. 77 and No. 82 of the Trademarks Law.</p> <p style="text-align: right;">January 12, 1996      &lt;Filing stamp&gt;</p> <p style="text-align: right;">Representative Jong Wan Seo, Patent Attorney, &lt;seal&gt;<br/>Yeo Beom Yun, Patent Attorney, &lt;seal&gt;<br/>Hae Sun Park, Patent Attorney, &lt;seal&gt;</p> <p>Submitted to Commissioner, Korean Patent Office</p> |             |  |   |
| * Attached documents   |             | 1. Duplicate of the Response (1 copy)<br>2. Power of attorney (1 copy) |   |

### Supplement of the Reasons for the Response

The arguments of the supplement of the reasons for the claims filed on July 28, 1995, for the appeal trial of this case state [the following]:

- 1) First, although the original verdict states that Method A does not allow for the inner coating layer, since the inner coating layer actually forms [in this method], the designation of Method A is erroneous;
- 2) Second, the original verdict made a mistake in denying the scope of the rights of the Case Patent based on a precedent not applicable to this case;
- 3) Third, the original verdict mistakenly determined that the Invention A consisting of L-arginine is not within the scope of the rights of the Case Patent, without properly reviewing the simplicity of substitutability between the alkaline reactive compounds of the Patented Invention and the L-arginine of Method A.

However, the arguments as above by the appeal trial plaintiff are unacceptable claims that distort the truth by citing merely a part of the facts. [We] state in detail as follows that Method A is not within the scope of the rights of the Case Patent.

1. The presence/absence of the inner coating layer manufacturing process in Method A

In the Injunction Case 94-Kahap 267 filed against the appeal trial defendant with regard to the prohibition of patent infringement and the Injunction Protest Case 94-Kahap-2560, the appeal trial plaintiff argues that the formulation manufactured by the appeal trial defendant using Method A consists of a core, inner coating layer, and enteric coating layer, submitting as No. 1 and 2 of the Exhibit B-6 the analysis data submitted by the appeal trial plaintiff with regard to the "OMP tablet" manufactured by the appeal trial defendant using Method A.

Therefore, the appeal trial defendant would hereby like to examine once again the scope of the rights of the Case Patent.

As appeared in Claim 1 of the scope of the patent claims, the scope of the rights of the Case Patent consists of three processes in which:

- i) the core is formed by compounding omeprazole with an alkaline reactive substance or alkaline salt of omeprazole which may be compounded with the alkaline reactive substance.
- ii) the aforementioned core is coated with one or more inert reactive inner layers
- iii) the formulation with the inner coating layer is coated with an enteric coating layer.

In other words, the Case Patent concerns the method that does not include in its scope of rights all kinds of oral formulations of omeprazole that consist of a core, an inner coating layer, and an enteric coating layer, but only the formulation that undergoes the core manufacturing process, the inner coating layer manufacturing process, and the enteric coating layer manufacturing process separately.

From this perspective, [we] would like to examine the No. 1 and 2 of the Exhibit B-6 presented by the appeal trial plaintiff.

The appeal trial plaintiff filed against the appeal trial defendant on February 4, 1994 the injunction request with regard to the prohibition of manufacturing and distribution of an oral formulation of omeprazole (OMP tablet). [The appeal trial plaintiff] also submitted on June 10, 1994, the Exhibit B-6 No. 1 and 2, arguing that the "OMP tablet" manufactured by the appeal trial defendant has the inner coating layer manufacturing process.

The aforementioned Injunction Case 94-Kahap-267 ruled an injunction decision with regard to the OMP tablet of the appeal trial defendant on September 7, 1994. However, in the Injunction Protest Case 94-Kahap-2560 filed by the appeal trial defendant [in protest against this decision], the court designated Dr. Suh Young Jung, who is a researcher-at-large at the medical science research center of the Korean Institute of Science and Technology (KIST), for an expert opinion in order to confirm the presence of the inner coating layer manufacturing process under the agreement of the appeal trial plaintiff and the appeal trial defendant.

The Summary of the Opinion written on February 16, 1995, states as follows (Exhibit A-10):

"1. [I] made an observation [of the OMP tablet] with Confocal Laser Scanning Microscopy (CLSM) and SEM in order to identify the presence of the inner coating layer in CKD's OMP tablet (Lot No. NA01200, Tuesday, December 20, 1994, the Lot confirmed by and transferred to the Judge [of this case] and the representative [attorneys] of each party). As a result, a membrane of about 15-20  $\mu$ m, which is continuous but not uniform, was observed.

2. Based on the manufacturing process of the CKD's OMP tablet submitted to myself [the evaluator/expert], there is no manufacturing process for the membrane between the core and the enteric coating layer. Therefore, in order to test whether the aforementioned membrane layer can exist (be formed) when applying the enteric coating layer directly over the core, [I] implemented the analysis test of the structure and the components with regard to the inner layer of the OMP formulation.
3. As a result, [I] confirmed that L-arginine, the main component of the OMP formulation's core, and the HPMCAS, the main component of the enteric coating layer, can easily react to form alkali even at room temperatures, and that they could form the membrane that is not soluble in acetone.
4. I coated the core of the OMP tablet, which was manufactured by the same method as CKD's manufacturing process in this laboratory, with the enteric coating layer, without the coating process of the inner coating layer. Then, [I] dissolved the enteric coating layer with acetone and performed SEM scanning. As a result, [I] also observed a membrane identical to the cross-section of the OMP tablet that is marketed.
5. Therefore, [I] suppose that the membrane can be formed by the surface reaction that naturally occurs when applying the enteric layer over the core, although the manufacturing process of CKD's OMP tablet does not have the inner coating layer manufacturing process.

6. If the membrane between the core and the enteric coating layer of the OMP tablets is merely a salt formed by L-arginine and HPMC AS [sic] as a result of the natural surface reaction, I suppose that its [membrane] components or use would differ from that of the inner coating layer of [that of] Astra, Inc., which was artificially manufactured in order to prohibit the reaction between the core and the enteric coating layer.

In other words, it concludes that although there exists a membrane between the core and the enteric coating layer in the "OMP tablet" manufactured by the appeal trial defendant, this [membrane] is a kind of salt form of a substance that was formed by the reaction between L-arginine, which is the water-soluble amino acid of the core, and the enteric coating layer at the surface. Furthermore, it concludes that the components and the use of this salt form of the substance differ from those of the coating material of the inner coating layer of the Case Patent by the appeal trial plaintiff.

In short, the result of the expert opinion is that the OMP tablet manufactured by the appeal trial defendant does not have a separate manufacturing process for the inner coating layer. Moreover, while there exists a membrane between the core and the enteric coating layer, this [membrane] cannot be considered an inner coating layer because the components and the use are different from those of the inner coating layer of the Case Patent.

As a result of this expert opinion, the court decision on April 27, 1995, dismissed the injunction request, and acknowledged that the OMP tablet manufactured by the appeal trial defendant does not have a separate manufacturing process for the inner coating layer. This ruling was settled as there was no protest [or rebuttal] from the appeal trial plaintiff within the legal period (Exhibit A-11).

As examined so far, the Exhibit B-6 No. 1 and 2 presented in this appeal case by the appeal trial plaintiff are materials presented in the aforementioned Injunction Case 94-Kahap-267. Yet, these were not selected/accepted as valid evidence in the Injunction Case 94-Kahap-2560 with regard to the said Injunction Case, based on the evaluative statement [expert opinion] of the aforementioned expert. Thus, it is clear that these cannot be accepted [as evidence] in the appeal trial of this case. Therefore, since the method does not have a separate manufacturing process for an inner coating layer, Method A is clearly not included in the right of this Case Patent and there is no need to compare the core manufacturing processes. However, we respond to the second and the third arguments of the appeal trial plaintiff as follows, in order to show that the appeal trial plaintiff's argument that the core manufacturing process of Method A is identical to that of the Case Patent is not acceptable.

2. The appeal trial plaintiff argues the following: 1) that the precedent cited in the original trial (See [Korean] Supreme Court's Ruling of 82-Hu-36 pronounced on January 18, 1983) was mistakenly cited, and that alkaline reactive compounds can be clearly specified, in the Patented Invention of this case, and the scope [of the Patented Invention] can be affirmed with a mere statement of the scope of patent claims;

2) Also, [the appeal trial plaintiff argues] that L-arginine is within the scope of the alkaline reactive compounds of the Patented Invention, although the original trial mistakenly judged that Method A consisting of L-arginine is not within the scope of the rights of the Case Invention, without further reviewing the simplicity of substitutability of the alkaline reactive compounds of the Patented Invention and the L-arginine of Method A.

However, the intent of the original verdict is 1) that the purpose of this invention in the Case Patent is not the use of the stabilizer itself, but the selection of the stabilizer that is the core of this invention, and 2) that L-arginine, the water-soluble amino acid selected as the stabilizer in Method A, cannot be considered to belong to the alkaline reactive compounds of this Case Patent, because there is no mention of water-soluble amino acids in the detailed explanation of the Patented Invention of this case despite the examples of the alkaline reactive compounds.

Let us examine the relevant materials.

The said decision of the Injunction Protest Case 94-Kahap-2560 with regard to the prohibition of manufacturing and marketing rendered the decision with the same intent as that of the appeal trial of this case, ruling on page 10 of its decision that:

"As acknowledged above, the detailed description of the invention of the applicant not only lack the statement of a specific description of L-arginine in reference to alkaline reactive compounds, but also use unclear expressions, which encompass everything from inorganic to organic PH buffer compounds. Therefore, in principle, the scope of the patent rights or the [scope of] protection is determined by the clauses written on the patent claims of the patent description. However, in a case in which the technical configuration cannot be known by the writing of the scope of the patent claims among the description of the patent specifications, or it [the technical configuration] is known but the technical scope cannot be specified, the scope of the patent claims can be complemented by [adding] a detailed description of the invention or figures to the other records of the patent specifications.



Yet, the extended interpretation of the patent scope is not allowed by the other records of the [patent] specifications in this case. Also, the limited interpretation of the patent scope is not allowed by the other records of the specifications in which the technical scope is clear with a mere statement of the scope of patent claims. Moreover, when the purpose of the invention is to provide a stabilized formulation, the core of the invention is not the use of a stabilizer, but the selection of a stabilizer. Thus, rights cannot be interpreted to include an unclear part when [there is] a comprehensive and abstract expression which encompasses all kinds of alkaline reactive compounds.

- omitted -

Therefore, the use of L-arginine as the stabilizer for omeprazole by the [opposing party] cannot be considered a method within the scope of the patent claims by the applicant."

On the other hand, let us examine the Demurrer Case of the appeal trial plaintiff of this case with regard to Patent Application No. 90-2010 by Hanmi Pharmaceutical Company for an oral formulation of omeprazole.

The patent of Hanmi Pharmaceutical Company states in the scope of its patent claims the following:

"1. The manufacturing method of the oral formulation of omeprazole. The core substance, which contains omeprazole as its effective component, is first coated with a water-soluble polymer in order to stabilize [the core], and then coated with enteric coating material in order to manufacture a stabilized oral formulation of omeprazole."

The main feature of the method is the addition of 0.1 to 0.5 [*original unclear, could be 5 moles*] moles of a water-soluble basic amino acid (selected among arginine, lysine, histidine) per 1 mole of omeprazole as a stabilizer for the core substance."

Although this patent uses an identical 3-step process to that of this Case Patent which includes 1) the manufacturing process of the core with omeprazole and a stabilizer, 2) the manufacturing process of the inner layer with a water-soluble polymer, and 3) the coating process with an enteric coating layer, it is different from the Case Patent only in the use of a water-soluble basic amino acid as a stabilizer for the core (Exhibit A-12).

The Decision with regard to this [Demurrer Case] states,

"One of the purposes of the development of all pharmaceutical/medical formulations is to provide stable formulations, and the use of a stabilizer in order to stabilize unstable formulations as in this Case Invention is something that everyone may try. Therefore, [it can be said that] in a case like this Patented Invention in which the purpose of the invention is to provide stable formulations, the selection of a stabilizer rather than the use of a stabilizer itself is the core of the invention.

From this perspective,

the alkaline reactive compounds, presented as stabilizers in the cited invention, are mostly inorganic alkalizing media such as magnesium oxide, magnesium hydroxide or aluminum hydroxide. None of water-soluble basic amino acids, the stabilizer used in this Case Invention, was ever presented in the cited invention."

Since the selection of the stabilizer is the core of the invention in [the manufacturing of] oral formulations of omeprazole, [the decision] permitted the patent registration by Hanmi Pharmaceutical Company based on the determination that it is different from the Case Patent in that it used water-soluble basic amino acids as stabilizers for the core (Exhibit A-13).

In other words, it is the common conclusion in the original verdict of this appeal trial case, the decision of the Injunction Protest Case 94-Kahap 2560 with regard to the prohibition of manufacturing and marketing, and the decision of the Demurrer Case for the patent of Hanmi Pharmaceutical Company, that 1) the selection of a stabilizer for the core can be a main kernel of the manufacturing method of oral formulations of omeprazole, and that 2) the manufacturing process of the core [can be considered] different just with the selection of a water-soluble amino acid including L-arginine as a stabilizer.

Thus, Method A is a different invention from the Case Patent in that its manufacturing process of the core differs from that of the Case Patent.

Furthermore, it has been acknowledged that the manufacturing processes of the core and the inner layer coating of Method A are different from those of the Case Patent. The new and advancing characteristics of Method A were also acknowledged in the appeal trial defendant's submission of Patent Application No. 92-17571 (in which Method A was submitted for patent application), and the decision for [patent] application announcement was made as of November 28, 1995 (Exhibit A-14).

As examined so far, Method A is not within the scope of the rights of the Case Patent in that 1) it does not have the manufacturing process of the inner coating layer, which is the required component of the Case Patent, and that 2) the configuration differs [from the Case Patent] with the use of excessive amounts of L-arginine, a water-soluble amino acid, over the core. Thus, we respectfully request that the court render a decision identical to the intent of the response.

#### Evidence

Exhibit No. A-10: A copy of the evaluative statement submitted in the Injunction Protest Case 94-Kahap-2560

Exhibit No. A-11: A copy of the decision with regard to the Injunction Protest Case 94-Kahap-2560

Exhibit No. A-12: A copy of the specification of the announcement of Patent Application No. 90-2010 by Hanmi Pharmaceutical Company

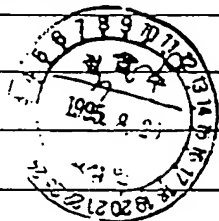
Exhibit No. A-13: A copy of the decision of the demurrer with regard to Patent Application No. 90-2010 by Hanmi Pharmaceutical Company

Exhibit No. A-14: A copy of the decision for [patent] application announcement of Patent Application No. 92-17571 in which Method A was submitted for patenting.

담당 : [인도] [인도] [인도]

**정본** 항 고 심 판 사 건 답 변 서

|               |     |  |         |              |
|---------------|-----|--|---------|--------------|
| 청구인           | 성 명 | 아스트라 유에스에이 인크<br>대표자 : 라스 빌트만              |         |              |
|               | 주 소 | 미합중국 매사추세츠주 웨스트보로 오티스 스트리트 50              |         |              |
|               | 국 적 | 미합중국                                       |         |              |
| 대리인           | 성 명 | 김 성 택                                      | 대리인 코드  | 373 - A 115  |
|               |     | 주 성 민                                      |         | 554 - K 182  |
|               | 주 소 | 서울시 종로구 운니동 114-31, 서울빌딩                   | 전 화 번 호 | 764 - 8855   |
| 피청구인          | 성 명 | 주식회사 종근당                      대표이사 : 김 중 환 |         |              |
|               | 주 소 | 서울특별시 구로구 신도림동 410번지                       |         |              |
|               | 국 적 | 대한민국                                       |         |              |
| 대리인           | 성 명 | 서 중 완                                      | 대리인 코드  | 598 - G 077  |
|               | 주 소 | 서울특별시 강남구 역삼동 828-8                        | 전 화 번 호 | : 539 - 1970 |
| 항 고 심 판 번 호   |     | 94 항당 457                                  |         |              |
| 사 건 의 표 시     |     | 93 당 439 (특허 제 55426 호 권리범위확인심판)           |         |              |
| 발 명 의 명 칭     |     | 오메프라졸 경구제형의 제조방법                           |         |              |
| 답변의 취지 및 이유   |     | 별 지  |         |              |
| 증 거 방 법       |     |  |         |              |
| 첨부서류 및 물건의 목록 |     |  |         |              |



특허법 제147조 및 제171조, 실용신안법 제35조, 의장법 제72조, 상표법 제77조 및 제82조의 규정에 의하여 위와같이 답변서를 제출합니다.

1995 년    8 월    25 일

대리인 변리사    서    중    완



특허청장 귀하

- ※ 구비서류            1. 답변서 부분            1통  
                              2. 위임장                    1통

248

DEFENDANT'S  
EXHIBIT  
A-003

## 답변의 취지

이건 항고심판청구는 기각한다.

심판비용 및 항고심판비용은 피심판청구인의 부담으로 한다.

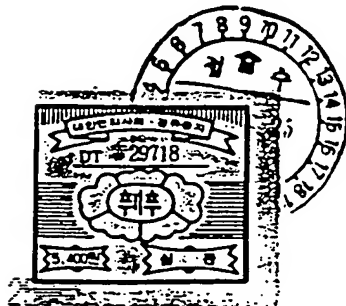
## 답변의 이유

추후 제출하겠습니다.

# 위 임 장

|              |             |  |         |             |
|--------------|-------------|--|---------|-------------|
| 수 입 자        | 성 명         | 서 증 완  | 대리인코드   | 598 → G 077 |
|              | 주 소         | 서울시 강남구 역삼동 828-8 뉴서울빌딩 302호   | 전 화 번 호 | 539 - 1970  |
| 사 건 의 표 시    |             | 특허 제 55426호 항고심판   |         |             |
| 발 명의 명칭      |             | 오메프라족 경구제형의 제조방법   |         |             |
| 위 임 자        | 성 명         | 주식회사 종근당 (대표이사 김충환)  | 주민등록번호  |             |
|              | 주 소         | 서울특별시 구로구 신도림동 410번지   |         |             |
|              | 사건과의<br>관 계 | 항고 심판 피청구인   |         |             |
| 위 임 한<br>사 항 |             | <p>(1) 상기 (항고)심판청구에 관한 일체의 행위 및 상기 (항고)심판청구의 취하, 상기 심결(항고 심결)에 불복하여 항고심판(상고)을 청구할 권한 및 원심판기에 따른 중원의 등록 전후에 법률 및 규칙에 따라 필요한 모든 행위를 하는 권한</p> <p>(2) 전기 사항을 처리하기 위한 복대리인의 선임 및 해임에 관한 권한</p> |         |             |

특허법 제7조·실용신안법 제3조·의장법 제4조 및 상표법 제5조의 규정에 의하여  
위와 같이 위임함.






1995년 9월 14일

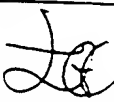

위 임 인

CONFIDENTIAL  
ANDRX 0027301

서울特別市 九老區 新道林洞 410

**주식 종 근 당**  
 회사 金 忠 煥  
 代表理事 金 忠 煥

| 담 당   | 사 부 관   | 실 장   |
|---|---|---|
|  |  |  |

| 심 판 장   | 결   |
|---|---|
|  |  |

특 허 청  
항 고 심 판 소  
중간서류부분송달

청 구 인 성 명 아스트라 유에스에이 인크  
대표자 : 라스 빌트만  
주 소 미합중국 매사추세츠주 웨스트보로 오티스  
스트리트 50  
대 리 인 성 명 김성택 외 1  
주 소 서울시 종로구 운니동 114-31(서울빌딩)

항고심판번호 94 항당 457

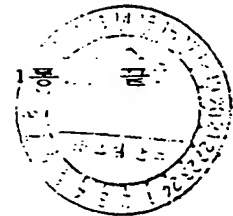
사건의 표시 93 당 439 (특허 제 55426 호 권리범위확인심판)

위 항고심판사건에 관한 심판사건답변서

부분을 송달합니다

첨 부 : 심판사건답변서

부분 1통



1996. 01. 15.

항 고 심 판 장 조 인 제

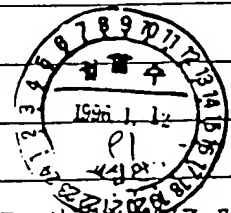


| 담 당 | 서 기 관 | 심 장 | 심 장 |
|-----|-------|-----|-----|
| 원   | 중     | 심   | 심   |



# 항 고 심 판 사 건 답 변 서 (보충)

|   |     |                                  |         |                            |  |  |  |
|---|-----|----------------------------------|---------|----------------------------|--|--|--|
| 청구인   | 성 명 | 아스트라 유에스에이 인크<br>대표자 : 라스 빌트만    |         |                            |  |  |  |
|   | 주 소 | 미합중국 매사추세츠주 웨스트보로 오티스 스트리트 50    |         |                            |  |  |  |
|   | 국 적 | 미합중국                             |         |                            |  |  |  |
| 대리인   | 성 명 | 김 성 택<br>주 성 민                   | 대리인 코드  | 373 - A 115<br>554 - K 182 |  |  |  |
|   | 주 소 | 서울시 종로구 운니동 114-31, 서울빌딩         | 전 화 번 호 | 764 - 8855                 |  |  |  |
| 피청구인  | 성 명 | 주식회사 종근당 대표이사 : 김 충 환            |         |                            |  |  |  |
|   | 주 소 | 서울특별시 구로구 신도림동 410번지             |         |                            |  |  |  |
|   | 국 적 | 대한민국                             |         |                            |  |  |  |
| 대리인   | 성 명 | 서 종 완                            | 대리인 코드  | 598 - G 077                |  |  |  |
|   | 주 소 | 서울특별시 강남구 역삼동 828-8              | 전 화 번 호 | 539 - 1970                 |  |  |  |
|   | 성 명 | 윤 여 범<br>박 해 선                   | 대리인 코드  | 774 - H 416<br>593 - F 202 |  |  |  |
|   | 주 소 | 서울특별시 강남구 역삼동 824-19             | 전 화 번 호 | 554 - 7561                 |  |  |  |
| 항 고 심 판 번 호   |     | 94 항당 457                        |         |                            |  |  |  |
| 사 건 의 표 시   |     | 93 당 439 (특허 제 55426 호 권리범위확인심판) |         |                            |  |  |  |
| 발 명 의 명 칭   |     | 오메프라졸 경구제형의 제조방법                 |         |                            |  |  |  |
| 답변의 취지 및 이유   |     | 별 지                              |         |                            |  |  |  |
| 증 거 방 법   |     | 감제 10 호증 내지 감제 14 호증             |         |                            |  |  |  |
| <p>특허법 제147조 및 제171조, 실용신안법 제35조, 의장법 제72조, 상표법 제17조 및 제82조의 규정에 의하여 위와같이 답변서를 제출합니다.</p> <p style="text-align: right;">1996 년 1 월 12 일</p> <p style="text-align: right;">대리인 변리사 서 종 완 (인)<br/>윤 여 범 (인)<br/>박 해 선 (인)</p> |     |                                  |         |                            |  |  |  |
| 특허청장 귀하   |     |                                  |         |                            |  |  |  |
| <p>※ 구비서류 1. 답변서 부분 1통<br/>252 2. 위임장 1통</p>  |     |                                  |         |                            |  |  |  |



## 답변이유의 보충

본건 항고심판에 대한 항고심판청구인의 1995년 7월 28일자 청구 이유의 보충서의 주장을 살펴 보면

- 1) 첫째, 원심결은 (가)호 방법에서는 내피층이 없다고 하고 있으나 실제로 내피층이 형성되는 것이므로 (가)호 방법의 특징은 잘못된 것이고
- 2) 둘째, 원심은 이건에 적용할 수 없는 판례를 근거로하여 이건 발명의 권리범위를 부정한 잘못을 범하고 있으며
- 3) 셋째, 원심은 특허 발명의 알칼리 반응 화합물과 (가)호 방법의 엘-아르기닌과의 치환 용이성에 대한 심리를 제대로 하지 않은 채 공지 물질인 엘-아르기닌으로 구성된 (가)호 발명이 이건 발명의 권리 범위에 속하지 않는 것이라고 판단한 잘못이 있다.

는 것입니다.

그러나 위와 같은 항고 심판 청구인의 주장은 사실관계의 극히 일부만 인용하여 왜곡되게 주장하는 등 받아들여질 수 없는 주장들로서 (가)호 방법이 본건 특허의 권리범위에 속하지 아니함을 다음과 같이 상세히 개진하도록 하겠습니  
다.

1. (가)호 방법의 내피층 제조 공정의 유무.

항고심판청구인은 피항고심판청구인을 상대로 제기한 특허권 침해금지등 가처분 사건 94 카합 267 및 이에 대한 가처분 이의 사건 94 카합 2560호에서 (가)호 방법에 의해 제조한 피항고심판청구인의 “오염피정”에 대해 항고심판청구인이 제출했던 분석자료를 을제 6 호중의 1, 2호로 제출하면서 피항고심판청구인이 (가)호 방법에 의해 제조한 제제는 코어, 내피층 그리고 장용피로 이루어져 있다고 주장하고 있습니다.

이에 피항고심판청구인은 본건 특허의 권리범위를 다시한번 살펴 보도록 하겠습니다.

본건특허의 권리범위는 특허청구범위 제1항에 나타난 바와 같이

- i) 오메프라졸을 알칼리 반응물질과 혼합하거나, 알칼리 반응물질과 혼합해도 좋은 오메프라졸의 알칼리염으로 코어를 형성하고,
- ii) 상기의 코어를 1개 이상의 불활성 반응 내피로 피복시킨 후에,
- iii) 내피가 피복된 제형을 장용피로 피복시킨다.

의 3공정으로 이루어짐을 알 수 있습니다.

즉, 본건특허는 코어, 내피층, 장용피로 이루어진 모든 형태의 오메프라졸 경구제형을 권리범위로 포함하는 것이 아니고 코어 제조공정, 내피층 제조공정, 그리고 장용피 제조공정을 각각 거친 제형에만 그 권리가 미치는 방법에 관한

특허인 것입니다.

이러한 관점에서 항고심판청구인이 제시한 을제 6 호증의 1,2 호에 대해 고찰해 보도록 하겠습니다.

항고심판청구인은 피항고심판청구인에 대하여 1994. 2. 4.자로 오메프라졸 경구약제(오엠피정)에 대한 제조 및 판매금지 가처분 신청을 하였으며 피항고심판청구인이 제조한 “오엠피정”이 내피층 제조공정을 거친다고 주장하면서 1994. 6. 10.자로 을제 6 호증의 1, 2 의 자료를 제출하였습니다.

상기 가처분사건 94 카합 267에서는 피항고심판청구인의 오엠피정에 대해 가처분 결정이 1994. 9. 7. 자로 내려졌으나, 이에 대한 불복으로 피항고심판청구인이 제기한 가처분 이의사건 94 카합 2560 에서는 내피층 피복공정 유무를 확인하기 위하여 항고심판청구인과 피항고심판청구인의 합의하에 재판정에서 한국과학기술연구원(kist)의 의과학연구센터 책임연구원인 정서영박사를 감정인으로 지정하여 감정을 의뢰하였습니다.

1995. 2. 16.자로 작성된 감정서의 요약문을 살펴보면

“1. 종근당 OMP정제(Lot No. NA01200, 1994년 12월 20일 (화) 담당 판사와 양측 변호인들이 확인한 Lot를 인수)에 내피층의 유무를 확인하기 위하여 Confocal Laser Scanning Microscopy(CLSM)과 SEM으로 관찰한 결과 연속적이나 불균일한 약 15~20 $\mu$ m 정도의 박막이 관찰되었다.

2. 본 감정인에게 제출된 종근당 OMP정제의 제조 공정 상에는 코어와 장용  
피복층사이에 박막 제조 공정이 없다. 그래서 코어 위에 바로 장용피복  
층을 코팅하였을 때 상기한 박막층이 존재할 수 있는지를 검증하기 위하  
여 OMP정제의 내피에 관한 구조 및 성분 분석 실험을 행하였다.
3. 그 결과 OMP정제 핵정의 주성분인 l-arginine과 장용 피복층의 주성분인  
HPMCAS가 상온에서도 쉽게 반응하여 염을 형성하고 아세톤에는 녹지  
않는 박막을 형성할 수도 있음을 확인하였다.
4. 본 실험실에서 종근당의 제조 공정과 같은 방법으로 제조한 OMP정의 핵  
정을 내피박막층의 피복 공정없이, 곧 바로 장용피로 피복을 한 후 아세  
톤으로 장용피를 녹여 SEM촬영을 한 결과도 시판되는 OMP정제의 단면  
과 같은 박막이 관찰되었다.
5. 따라서 종근당 OMP정의 제조 공정에는 내피층 제조 공정이 없으나 코어  
를 장용피복할 때 자연 발생적인 계면의 반응에 의하여 박막이 형성될 수  
있는 것으로 추정된다.

6. OMP정제의 코어와 장용피막 사이의 박막이 자연적인 계면 반응으로 생성된 단순한 1-arginine과 HPMC AS와의 염이라면 이는 코어와 장용피막의 반응을 방지하기 위하여 인위적으로 제조한 Astra사의 내피층과는 그 성분이나 용도는 상이할 것으로 판단된다. ”

와 같음을 알수 있습니다(갑제 10 호증).

즉 피항고심판청구인이 제조한 “오엠피정”에는 코어와 장용피사이에 박막이 존재하지만 이는 코어의 수용성 아미노산인 엘아르기닌과 장용피가 계면에서 반응하여 생긴 일종의 염형태의 물질이며 또한 이 염형태의 물질은 항고심판청구인의 본건특허의 내피층 피복물질과는 그 성분이나 용도가 다르다고 결론 짓고 있습니다.

즉 감정인의 감정 결과는 피항고심판청구인이 제조한 오엠피정은 별도의 내피층 제조 공정이 없을 뿐 아니라 코어와 장용피 사이에 박막이 존재하기는 하지만 본건특허의 내피층과는 그 성분과 용도도 상이하여 내피층으로 볼 수 없다는 것입니다.

이러한 감정인의 감정 결과에 따라 1995. 4. 27.자 판결문에서는 피항고심판청구인이 제조하는 오엠피정은 별도의 내피층 제조공정이 없음을 인정하여 가처분 신청이 기각되었고, 법정기간내에 항고심판청구인으로부터 이에 대한 불복이 없어 판결이 확정되었습니다(갑제 11 호증).

이상에서 살펴본 바와 같이 항고심판청구인이 본건 항고심판에 증거자료로 제시한 을제 6 호의 1,2는 상기 가처분 사건 94 카합 267에 제시한 자료로서 이 가처분 사건에 대한 이의 사건인 94 카합 2560에서 상기 감정인의 감정서에 의해 증거로서의 효력이 상실되어 채택되지 않은 자료이며, 본건 항고심판에서도 채택될 수 없는 자료임이 분명합니다. 따라서, (가)호 방법은 본건 특허와 같이 별도의 내피층 제조 공정이 없으므로 코어 제조 공정을 비교할 필요도 없이 본건 특허의 권리에 속하지 아니함이 명백하지만 (가)호 방법의 코어 제조 공정이 본건특허의 코어 제조 공정과 동일하다는 항고심판청구인의 주장도 받아들여질 수 없다는 것을 밝히기 위하여 항고심판청구인의 두 번째와 세 번째 주장에 대하여 아래와 같이 답변합니다.

2. 항고심판청구인은 원심결에서 인용한 판례(대법원 83.1.18. 선고 82 후 36 판결)가 잘못 인용된 것으로 본건특허발명에서는 특허청구범위의 기재만으로도 명백히 알칼리 반응화합물을 특정하여 그 범위를 확정할 수 있는 것이고;

또한 원심은 특허발명의 알칼리 반응화합물과 (가)호 방법의 엘-아르기닌과의 치환 용이성에 대한 심리를 제대로 하지 않은 채 공지물질인 엘-아르기닌으로 구성된 (가)호 방법이 이건 발명의 권리범위에 속하지 않는다고 잘못 판단하고 있지만 엘아르기닌은 특허 발명의 알칼리 반응화합물의 범위에 포함된다고

주장하고 있습니다.

그러나 원심결의 취지는 본건특허에 있어 그 발명의 목적이 안정화제를 사용  
하는 것 자체가 아니라 안정화제의 (선택이 발명의 핵심이고) 본건특허의 발명의  
상세한 설명에도 알칼리 반응화합물에 대한 예시가 되어 있으나 수용성 아미노  
산에 대한 언급이 전혀 없어 (가)호 방법의 안정화제로 선택된 수용성 아미노산  
인 엘아르기닌이 본건특허의 알칼리성 반응화합물에 속하다고 볼수 없다는 것,  
입니다.

이와 관련된 자료를 살펴 보도록 하겠습니다.

상기의 94 카합 2560 제조판매등 금지·가처분 이의 사건의 판결문을 살펴보  
면 10페이지에

“위에서 인정한 바와 같이 신청인의 발명의 상세한 설명에도 위 알칼  
리 반응 화합물중 엘 아르기닌에 대한 특정의 기재가 없으며, 또한 모든  
무기, 유기 pH-완충 물질을 총망라한 불명확한 표현을 하고 있는 바, 특  
허권의 권리범위 내지 실질적인 보호범위는 특허명세서의 특허청구의 범  
위에 기재된 사항에 의하여 정하여지는 것이 원칙이고 다만 특허명세서의  
기재중 특허청구의 범위의 항의 기재만으로 특허의 기술구성을 알 수 없  
거나 알 수는 있다 하더라도 그 기술적 범위를 확정할 수 없는 경우에 특  
허청구의 범위에 발명의 상세한 설명이나 도면등 명세서의 다른 기재부분



을 보충을 할 수는 있으나 그 경우에는 명세서의 다른 기재에 의하여 특허범위의 확장 해석은 허용되지 아니함은 물론 청구 범위의 기재만으로 기술적 범위가 명백한 경우에 명세서의 다른 기재에 의하여 청구 범위의 기재를 제한 해석 할 수는 없다고 할 것이며, 안정화된 제제를 제공하는 데 그 발명의 목적이 있는 경우에는 안정화제를 사용하는 것 자체가 아니라 안정화제의 선택이 발명의 요체라고 할 것이므로, 위와 같이 알칼리 반응화합물을 총망라한 포괄적 추상적 표현으로 그 불명확한 부분까지 권리로 해석할 수는 없다 할 것이다.

-- 중 략 --

따라서, 피신청인이 엘 아르기닌을 오메프라졸의 안정화제제로 사용하는 것이 신청인의 특허청구범위에 포함된 제조방법이라고는 볼 수 없다.”  
라고 판결하여 본건 항고심판의 원심과 같은 취지의 판결을 하였습니다.

한편, 오메프라졸 경구제형에 관한 한미 약품의 특허 출원 제 90-2010 호에 대한 본건 항고심판청구인의 이의신청사건을 살펴보도록 하겠습니다.

한미약품의 특허는 그 특허청구의 범위에서 알 수 있듯이

“1. 오메프라졸을 유효성분으로 함유하는 코어물질을 안정화시키기 위해 수용성폴리머로 1차 피복시킨후, 장용성피복물질로 2차 피복시켜서 안정화된 오메프라졸 경구용약제를 제조함에 있어서, 코어물질의 안정화제

로서 아르기닌, 리진 또는 히스티딘중에서 선택된 수용성 염기성 아미노산을 상기 오메프라졸 1목에 대해 0.1 내지 5몰로 첨가 사용하여 제조함을 특징으로 하는 오메프라졸 경구용 약제의 제조방법.”

과 같아 본건특허와는 오메프라졸과 안정화제로 코어를 제조하는 공정과 수용성 폴리머로 내피층을 제조하는 공정 및 장용피 피복공정의 3공정으로 동일하나 코어에 안정화제로서 수용성 염기성 아미노산을 사용하는 것만이 상이한 발명임을 알 수 있습니다(갑제 12 호 중).

이에 대한 이의결정서에서

“모든 의약제제의 개발목표중의 하나가 안정한 제제를 제공하는데 있는 것이고 본원발명에서와 같이 불안정한 제제를 안정화하기 위하여 안정화제를 사용하는 것은 누구나 시도해 볼 수 있는 것이기 때문에 본원발명과 같이 안정한 제제를 제공하는 것이 그 발명의 목적인 경우는 안정화제를 사용하는 것 자체가 아니라 안정화제의 선택이 발명의 핵심이 된다 할 것이다. 따라서 이와 같이 발명의 핵심이 되는 안정화제의 선택이 용이하다고 볼 수 없으며, 또 그 기술적 범위는 인용발명 명세서에 기재된 바대로 「알카리 반응 화합물」 전부를 포괄적으로 해석해서는 안 되고 명세서에 구체적으로 개시되어 있는 것에 국한하여 해석해야함이 마땅하다 할 것이다.

이러한 관점에서 살피건대,

인용발명에 안정화제로 개시한 알칼리 반응화합물은 산화마그네슘, 수산화마그네슘 수산화 알루미늄 등 주로 무기 알칼리화제들이며 본원발명의 안정화제인 수용성 염기성아미노산은 어느것도 인용발명에 개시된 바 없다.”

고하여 오메프라졸 경구제형에 있어서는 안정화제의 선택이 발명의 핵심이므로 코어에 안정화제로 엘아르기닌 등 수용성 염기성 아미노산을 사용한 것만으로도 한미약품의 특허는 본건특허와 상이하다고 판단하고 특허등록을 허여하였 습니다(갑제 13 호증).

즉, 코어의 안정화제의 선택이 오메프라졸 경구제형 제조방법의 하나의 큰 핵심이 될 수 있으며 안정화제로 엘아르기닌을 포함한 수용성 아미노산의 선택 자체만으로도 코어제조 공정은 상이하다는 것이 본건 항고심판의 원심과 94 카합 2560 제조 판매등 금지 가처분 이의사건 의 판결문 및 한미약품 특허의 이의신청사건 결정문에 있어서의 공통된 결론임을 알 수 있습니다.

따라서 (가)호 방법은 코어제조 공정 역시 본건 특허의 코어제조 공정과 상이한 발명임을 알 수 있습니다.

또한, (가)호 방법은 본건 특허와 코어제조공정과 내피층 피복공정의 상이함이 인정되어 (가)호 방법을 특허출원한 피항고심판청구인의 특허 출원 제 92-17571 호에 대해서도 신규성과 진보성이 인정되어 1995. 11. 28.자로 출원 공고 결정이 되었습니다(갑제 14 호증).

이상에서 살펴본 바와 같이 (가)호 방법은 본건특허의 필수 구성요건인 내과  
중 제조공정이 없을 뿐만 아니라 코어에 과량의 수용성 아미노산인 엘아르기닌  
을 사용하는 구성의 차이가 있어 본건 특허의 권리범위에 속하지 않으니 답변  
의 취지와 같은 심결을 내려 주시기 바랍니다.

## 증거 방법

갑제 10 호증 : 가처분 이의사건 94 카합 2560호에서 제출된 감정서 사본

갑제 11 호증 : 가처분 이의사건 94 카합 2560호에 대한 판결문 사본

갑제 12 호증 : 한미약품 특허출원 제 90-2010 호의 공고 명세서 사본

갑제 13 호증 : 한미약품 특허출원 제 90-2010 호에 대한 이의 결정서 사본

갑제 14 호증 : (가)호 방법을 특허출원한 특허출원 제 92-17571 호의 출원

공고 결정서 사본

# 감 정 서

1995. 2. 16

실물견본(사진) 복사본  
본편은 실물견본(사진)의 복사본임

한국과학기술연구원  
의과학연구센터  
책임연구원 정 서 영



1. 종근당 OMP 정제 (Lot No. NA01200, 1994년 12월 20일 (화) 담당 판사와 양측 변호인들이 확인한 Lot 를 인수)에 내피층의 유무를 확인하기 위해 Confocal Laser Scanning Microscopy (CLSM) 과 SEM으로 관찰한 결과 연속적이거나 불균일한 약 15-20  $\mu\text{m}$  정도의 박막이 관찰되었다.
2. 본 감정인에게 제출된 종근당 OMP 정제의 제조 공정 상에는 코어와 장용 피복층 사이에 박막 제조 공정이 없다. 그래서 코어 위에 바로 장용 피복층을 코팅하였을 때 상기한 박막층이 존재할 수 있는지를 검증하기 위하여 OMP 정제의 내피에 관한 구조 및 성분 분석 실험을 행하였다.
3. 그 결과 OMP 정제 핵정의 주성분인 L-arginine과 장용 피복층의 주성분인 HPMCAS 가 상온에서도 쉽게 반응하여 염을 형성하고 아세톤에는 녹지 않는 박막을 형성할 수도 있음을 확인하였다.
4. 본 실험실에서 종근당의 제조 공정과 같은 방법으로 제조한 OMP 정의 핵정을 내피 박막층의 피복 공정없이 곧 바로 장용피로 피복을 한 후 아세톤으로 정제를 녹여 SEM 촬영을 한 결과도 시판되는 OMP 정제의 단면과 같은 박막이 관찰되었다.
5. 따라서 종근당 OMP 정의 제조 공정에는 내피층 제조 공정이 없으나 코어를 장용피복할 때 자연 발생적인 계면의 반응에 의하여 박막이 형성될 수 있는 것으로 추정된다.
6. OMP 정제의 코어와 장용피막 사이의 박막이 자연적인 계면 반응으로 생성된 단순한 L-arginine 과 HPMC AS와의 염이라던 이는 코어와 장용 피막의 반응을 방지하기 위하여 인위적으로 제조한 Astra 사의 내피층과는 그 성분이나 용도상 상이한 것으로 판단된다.

## 1. OMP 정제의 내피 존재 여부 에 대한 확인 실험

### 1) 주사 전자 현미경 ( Scanning Electron Microscope, SEM)

OMP 정제(Lot No. NA01200)의 내피 존재 여부를 가시적으로 확인하기 위하여 증근당 OMP 정제의 단면을 주사 전자 현미경 ( SEM 제조사: Hitachi, 기종: S-4200) 으로 관찰하였다.

SEM은 현존하는 현미경 중에서 가장 고배율의 현미경으로 광학 현미경 (optical microscopy) 보다 높은 해상도를 갖고 있는 장점이 있으며, 3차구조를 이미지화할 수 있고, 다른 이미지 조건에 영향을 주지 않고도 확대가 가능하다.

SEM관찰은 처리하지 않은 시판 증근당 OMP 정제의 단면(사진 1,2) 및 장용피복층 까지 제거한 OMP정제의 단면(사진 3)의 2종류로 하였다. OMP 정제의 장용피복층 제거는 소 잡제 3호증 Dr. C. T. Rhodes 의 선서 진술서에 명시된 실험과 동일한 과정을 거쳤다. 즉 OMP정제의 외부 색소층은 물에 용해 (10분정도)시켜 제거하고, 장용피복층은 유기용매(아세톤용액, 12 시간이상)로 제거하였다.

사진 1은 처리하지 않은 시판 증근당 OMP 정제의 단면을 300배 배율로 관찰한 것이다. 사진에서 보는 바와 같이 알갱이 모양의 성긴 구조를 가진 내부 (핵정)와 비늘 모양의 성긴 구조를 가진 장용피복층 사이에 치밀한 구조를 가진 박막을 관찰할 수 있었다. 사진 2는 이러한 박막 부위를 1000배 배율로 확대하여 관찰한 것으로, 박막의 두께가 균일하지는 않으나 약 15 -20  $\mu\text{m}$  정도인 것으로 확인할 수 있었다. 사진 3은 상기 서술한 바대로 장용피복층까지 제거한 OMP 정제의 단면을 찍은 것으로 사진 1과 2 에서 관찰되던 비늘모양의 장용피복층은 아세톤에 용해되어 없어지고 알갱이 모양의 구조를 가진 내부층(핵정)과 치밀한

구조를 가진 박막층만 남아 있는 것이 관찰되었다.

그러므로 SEM으로 관찰한 바에 의하면 장용피복층과 내부 핵정 사이에 15 - 20  $\mu$ m 정도의 불균일하고 치밀한 구조를 가지는 박막의 상태가 관찰되었으며, 이 박막은 아세톤으로 처리하여도 여전히 SEM상으로 관찰되어졌다.

## 1) 콘포칼 레이저 주사 현미경 (Confocal Laser Scanning Microscope, CLSM)

사진 4와 5는 Astra사와 동일한 장치로 OMP 정제를 절단하여 단면을 CLSM 으로 촬영한 것이다. 핵정과 장용피복층 사이에 박막층을 확인할 수 있었다(사진4). 사진상의 색깔은 단지 관찰을 용이하게 하기 위하여 나타낸 것으로서 형광색소로 염색한 것은 아니다. 사진5는 절단된 OMP 정 단면의 가장자리 들레를 촬영한 것으로서 4개를 조합하면 대략적인 전체상이 얻어진다.

CLSM 측정 조건 : Pinhole = 20  
Magnification = number  $\times$  10  
Laser wavelength = 488nm

그러나, 종근당 OMP정제의 제조공정을 보면 코어(핵정)와 장용피복층 사이에 존재하는 박막을 위한 공정 없이, 코어위에 바로 장용피복층을 코팅 하였는데도 불구하고 SEM 및 CLSM 사진상으로 치밀한 구조의 박막이 관찰될 수 있는지를 조사하기 위해 본 실험실에서는 다음과 같은 일련의 실험을 실시 하였다.

## 2. OMP 정제의 내피에 관한 실험

OMP정제에서 SEM상으로 관찰된 치밀한 박막은, 핵정내의 구성성분과



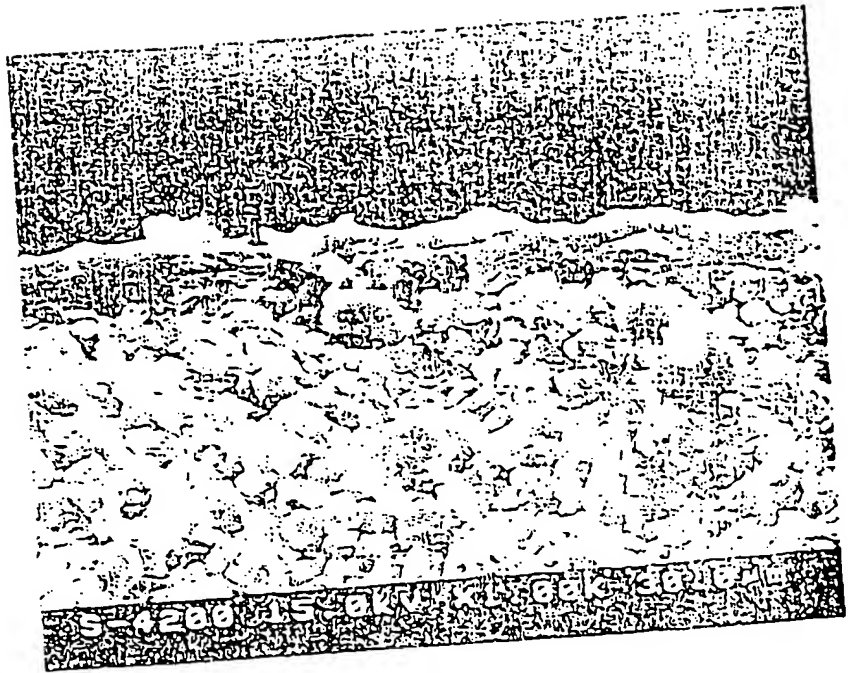


사진1. OMP정제 단면의 SEM 사진(300배 배율)



↑ 막막

사진2. OMP장제 단면의 SEM 사진(1000배 배율)



↑ 박막

사진3. 장응피복층을 제거한 OMP정제 남편의 SEM 사진  
(1000배 배율)



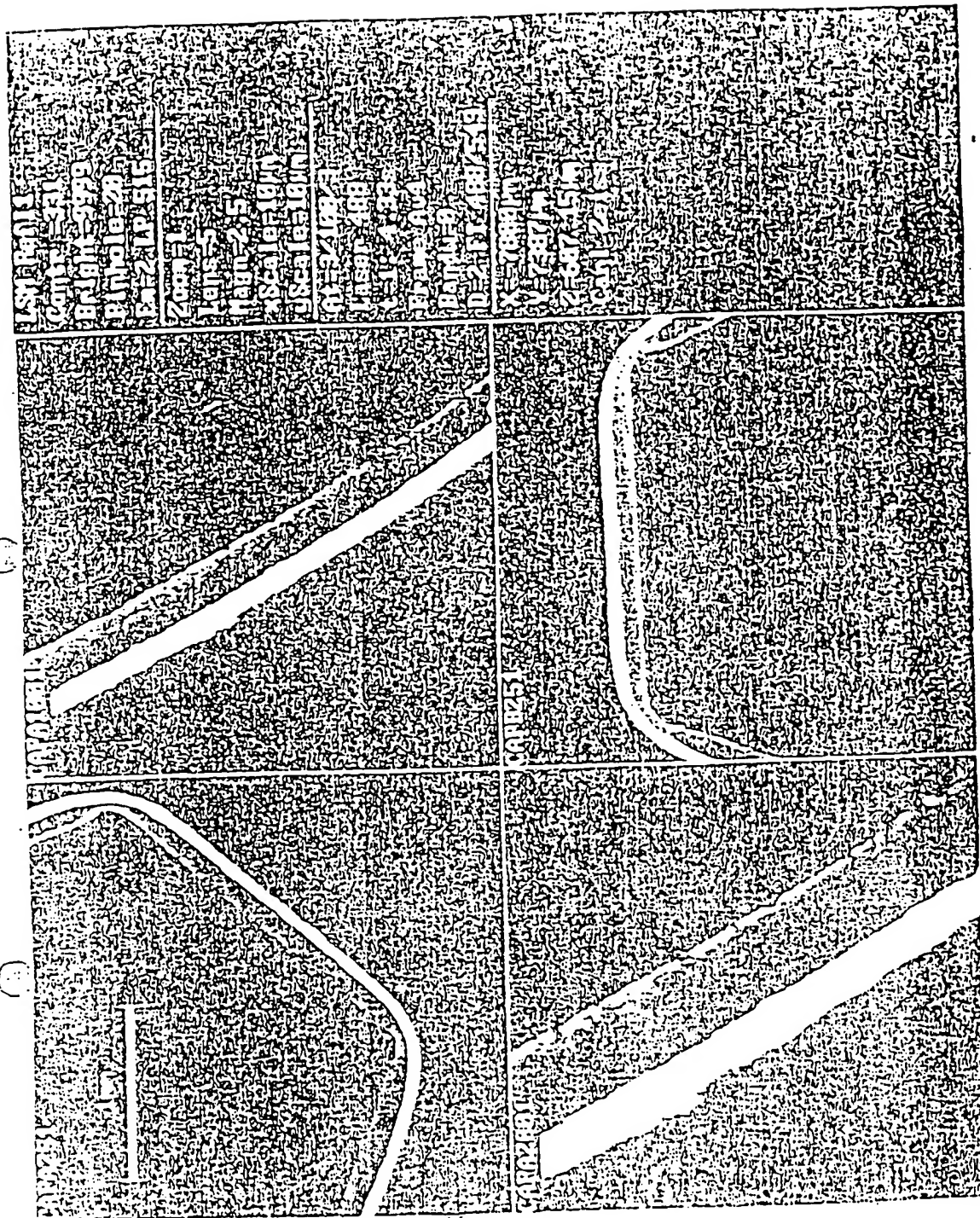


사진5. OMI' 경제 단면의 가장자리 둘레를 Confocal Laser Scanning Microscope 로 촬영

장용피내의 구성성분이 이들의 계면에서 이따한 반응(화학전합 혹은 이온전합 등)을 일으켜 형성되었을 가능성이 가장 높다고 생각되어 진다. 따라서 본 실험실에서는 이에 대한 가능성에 대하여 조사하였다. 먼저 OMP정제의 핵정 성분과 장용피복층의 성분을 살펴보면 표 1과 같다.

표 1. OMP 정제의 핵정과 장용피복층의 성분 조성

| 핵정 (중량 %)             |        | 장용피복층 (중량 %)          |        |
|-----------------------|--------|-----------------------|--------|
| Omeprazole            | (8.0)  | HPMC AS               | (65.4) |
| l-arginine            | (72.2) | Triethyl citrate      | (13.1) |
| Avicel PH 102         | (12.6) | Talc                  | (19.6) |
| Corn starch           | (1.5)  | Sodium lauryl sulfate | ( 1.9) |
| Talc                  | (0.6)  |                       |        |
| Sodium lauryl sulfate | ( 4.1) |                       |        |
| Magnesium stearate    | ( 1.0) |                       |        |

구성성분중 가장 많은 비율을 차지하고 있는 것은 각각 핵정내 다량으로 존재(핵정무게의 약 72%)하는 l-arginine과 장용피복층내에 존재하는 HPMC AS(Hydroxy propyl methyl cellulose acetate succinate) (장용피복 중량의 약 65%)이다.

l-arginine의 구조는 그림 1에서 보는 바와 같이 amine 기( $\text{NH}_2$ )를 지니고 있어 염기성을 띠며, 산에 약한 Omeprazole의 안정화제로 사용되고 있으며 HPMC AS의 경우는 그림 2에서와 같이 carboxylic acid group ( $\text{COOH}$ )을 지니고 있어서 산성을 띠며 pH가 낮은 위액에서는 녹지 않으며, pH가 높아지면 물이나 체액에 녹아들어 장용피의 역할을 하게 된다.

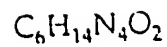
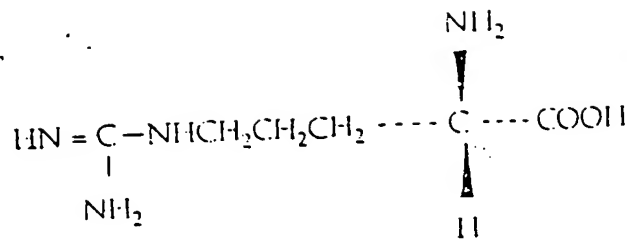


그림 1. l-arginine의 구조

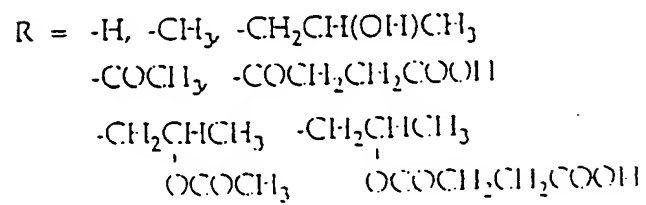
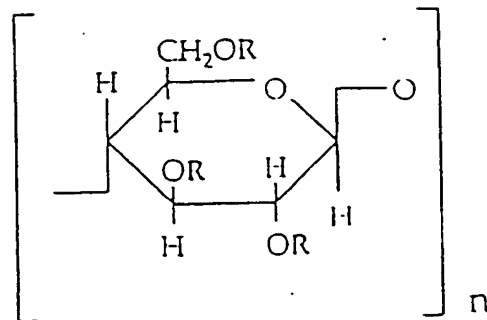


그림 2. HPMC AS의 구조

표 2. HPMC AS의 용해성

| 용매   | 용해성     |
|--|---------|
| 증류수  | 녹지 않는다. |
| 아세톤 용액                                       | 잘 녹는다.  |
| 알칼리 용액<br>(0.5% NaOH 용액<br>2% l-arginine 용액) | 잘 녹는다.  |

그러므로 핵정내 존재하는 염기성의 l-arginine (amine group( $\text{NH}_2$ )) 이 장용피복층내 존재하는 산성의 HPMC AS (carboxylic acid group( $\text{COOH}$ ))와 장용피복층의 피복시 계면에서 만나 산-염기 반응을 일으켜 염(salt)으로 존재할 가능성이 가장 높은 것으로 보여진다.

상기 가능성 여부를 판단하기 위해 l-arginine과 HPMC AS가 장용 피복층의 피복시 서로 만나서 산-염기 반응을 일으킬 수 있는지를 살펴 보았다. 실제로 OMP 정제의 제조 공정중 장용피복공정은  $50^\circ\text{C}$  이상의 온도에서 7시간 작업하게 된다. 먼저 l-arginine 을 함유한 핵정을 제조한 후 이 정제를 HPMC AS 가 현탁된 장용코팅액으로 피복하게 되는데 이때 주목해야 한 부분은 표2에서 보인바와 같은 HPMC AS의 용해도이다. HPMC AS는 표2에서 보는 바와 같이 증류수에는 녹지 않고 알칼리성 수용액에서만 녹게 된다. 그러므로 제조공정 중 HPMC AS현탁용액이 핵정과 만나게 되면 핵정 중의 l-arginine이 증류수에 HPMC AS 가 현탁된 장용코팅액에 의해 용해되고, 이렇게 계면에서 순간적으로 생성된 l-arginine 용액은 강알칼리성(pH 11)이므로 여기에 HPMC AS가 녹아 산-염기의 반응을 일으킬 가능성이 매우 높은 것으로 사료되었다. 따라서 그 가능성을 확인해보기 위해 상기의 두 물질만으로 다음의 실험들을 진행하였다.



### 1) HPMC AS / l-arginine 필름 형성

HPMC AS가 l-arginine과 어떠한 반응을 일으키며 이러한 혼합물이 어떠한 성질을 가지고 있는지를 알아보기 위하여 HPMC AS와 l-arginine을 혼합하여 필름을 제조하였다. 필름 제조는 다음과 같은 방법으로 행하였다.

우선 l-arginine을 증류수에 녹인 수용액에, HPMC AS를 일정량 첨가하여 녹인다. l-arginine수용액은 알칼리성이므로 증류수에는 녹지 않는 HPMC AS가 녹는 것이다. 이때 용액은 황색을 띤다(사진 6). 이 용액을 유리판 위에 1mm두께로 피복한 후 (사진 7) 실온에서 건조하였고, 형성된 필름을 박리하여 다시 24 시간 동안 진공 건조하였다. l-arginine 과 HPMC AS의 중량비는 1:1.4 및 1:5 이었다.

#### (a) 아세톤 용액으로 처리후 필름의 중량 감소율(%)

필름은 황색으로 단단하고 부서지기 쉬우며(사진 7) 물에 쉽게 용해되었다. 상기 필름들의 정확한 무게(중량)를 측정 한 후, 아세톤에서 24 시간 이상 교반하였다. 이렇게 처리한 필름들을 진공건조한 후, 다시 정확한 무게를 측정하여, 중량 감소율을 계산하였다.

그 결과 1:1.4필름의 중량 감소율은  $6.00 \pm 0.91 \%$  이었고, 1:5 필름의 중량 감소율은  $4.15 \pm 0.02 \%$  이었다.

표 3. 아세톤 용액으로 처리후 필름의 중량 감소율(%)

| l-arginine : HPMC AS 필름 | 중량 감소율 (%)      |
|-------------------------|-----------------|
| (1:1.4) film            | $6.00 \pm 0.91$ |
| (1:5) film              | $4.15 \pm 0.02$ |

혼합되어 있는 상태라면, 아세톤 처리에 의해 아세톤에 매우 잘 녹는 HPMC AS는 모두 녹아나오고, 아세톤에 녹기 어려운 l-arginine만이 남아 있어야 한다. 이때의 중량감소율은 (1:1.4) 필름의 경우는 58% 이상, (1:5) 필름의 경우는 83% 이상이어야 하지만 중량의 변화는 매우 작았다. 즉 HPMC AS는 아세톤에 매우 잘 녹으므로 더 많은 무게 감소가 있어야 한 것이다. 그러므로 위 두 물질은 단순한 물리적 혼합물은 아닌 것으로 확인되었다.

## 2) HPMC AS 필름을 l-arginine 용액으로 처리

HPMC AS와 l-arginine이 만나 순간적으로 반응을 일으켜 변화가 생기는지 확인하기 위하여 HPMC AS 만으로 필름을 만든후, l-arginine 용액으로 처리하였다. HPMC AS는 증류수에는 녹지 않으므로 아세톤 용액에 용해시켜 필름을 형성하였다(사진 9). 형성된 필름 위에 15% l-arginine 수용액을 적가하였다(사진 10).

이 필름을 건조한 후 아세톤 용액에 담구어 30분, 1시간 및 2시간 경과후 관찰한 결과 l-arginine 용액이 닿은 부분만 남고 l-arginine 과 접촉하지 않은 순수한 HPMC AS 부분은 모두 용해되었다(사진 11, 12, 13, 14, 15). l-arginine은 HPMC AS와 상온에서 순간적으로 반응을 일으켜 아세톤 용액에는 녹지 않는 필름으로 변화시킬 수 있음을 확인할 수 있었다.

그러므로 OMP 제조 공정 중에서 핵정의 l-arginine이 장용피층의 HPMC AS와 만나 계면에서 산-염기 반응을 일으켰을 경우 이는 아세톤에 불용성인 층으로 남게 된다고 사료된다.

## 3) Infrared spectroscopy (IR)

1)의 실험에서 l-arginine과 HPMC AS가 단순한 물리적 혼합물인지

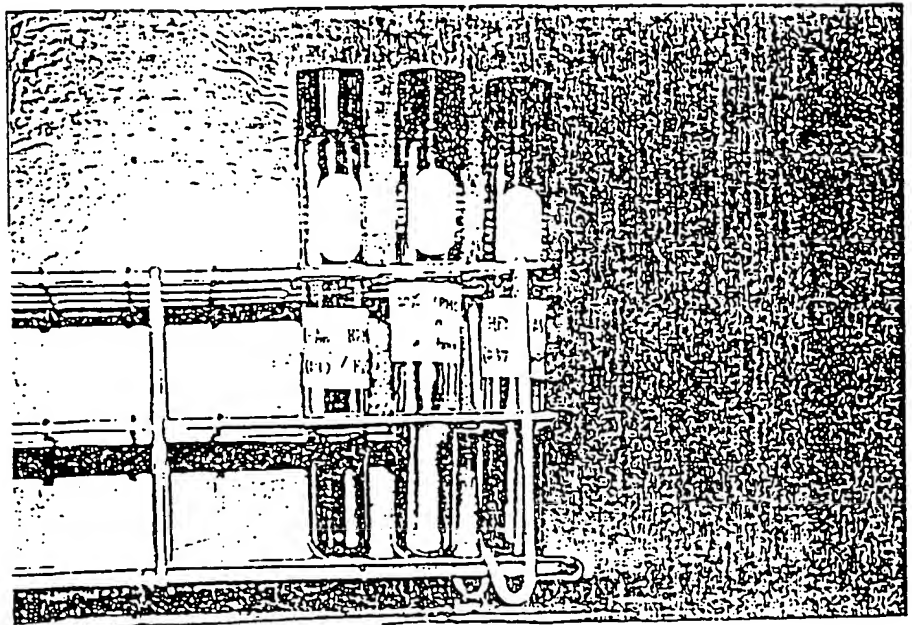


사진6. 1)l-arginine 수용액에 HPMC AS를 넣어 녹인 용액  
 2)HPMC AS를 아세톤에 녹인 용액  
 3)HPMC AS를 NaOH수용액에 녹인 용액

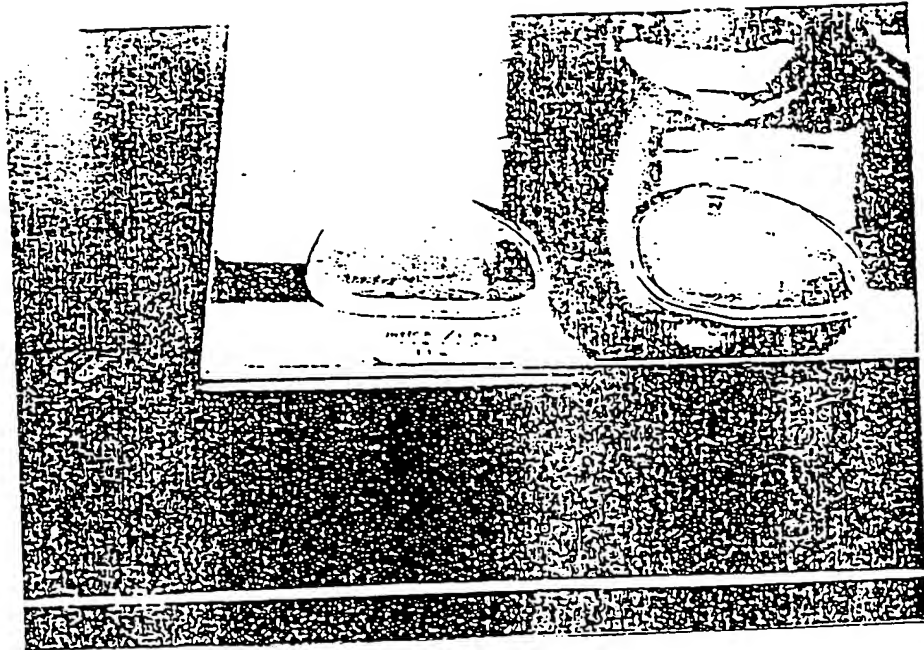


사진7. L-arginine과 HPMC AS 용액을 유리판위에  
1mm두께로 피복

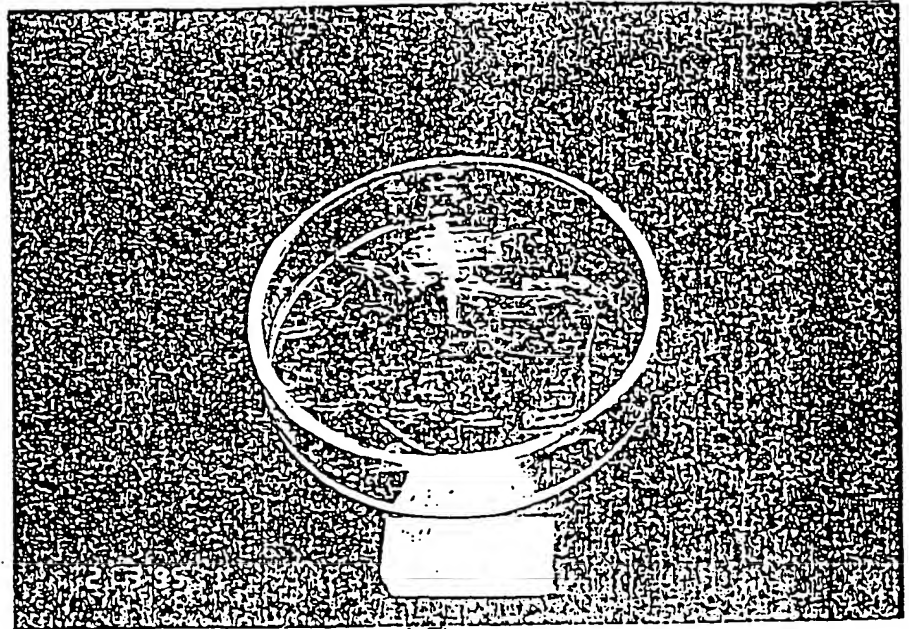


사진8. L-arginine / HPMC AS캡슐의 건조 후 모습

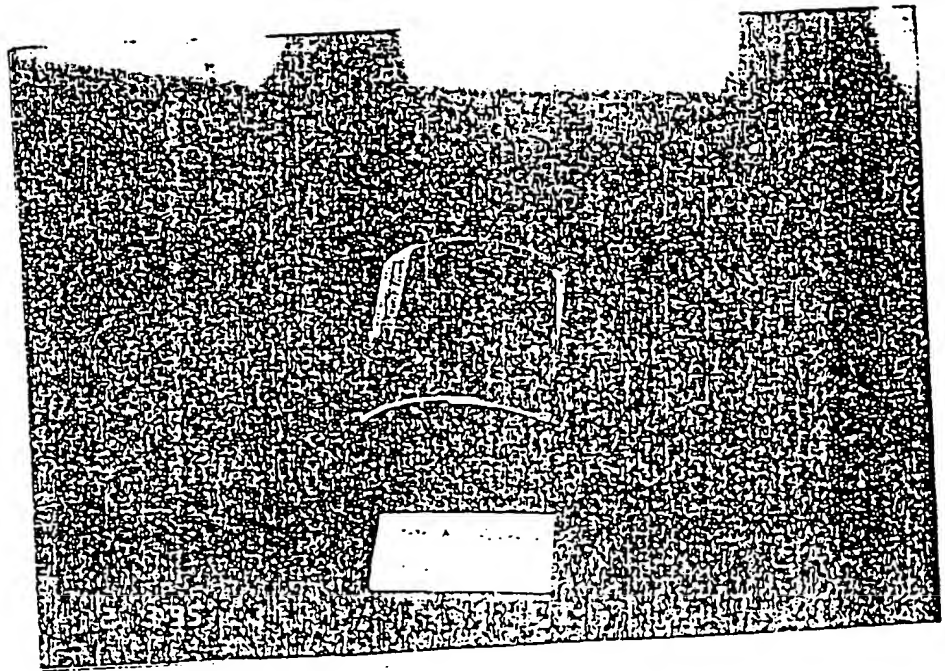


사진9. HPMC AS를 아세톤에 녹인 후 형성한 필름.

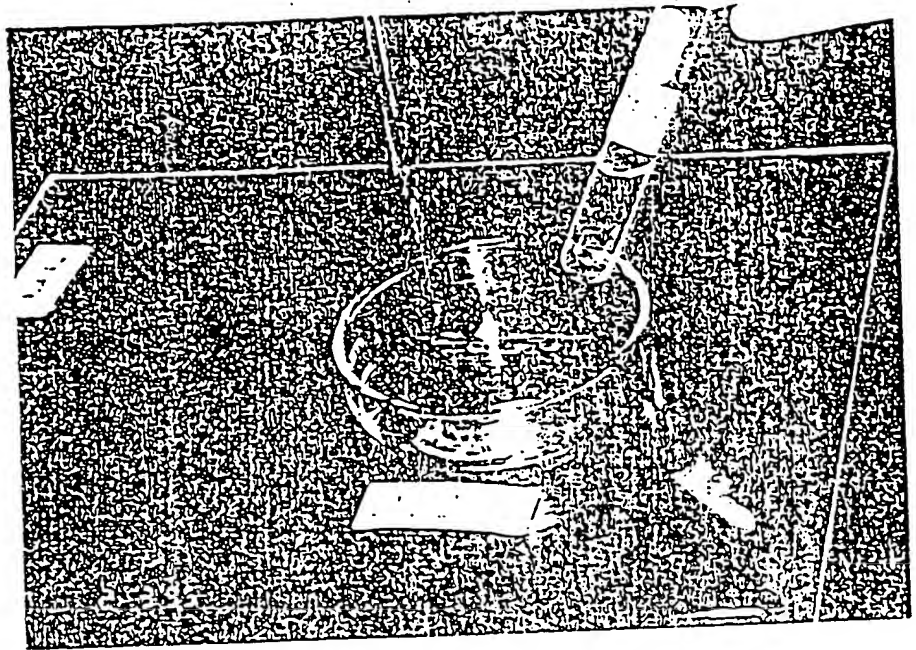


사진10. 형성된 HPMC AS 필름에 15% L-arginine 수용액을  
적가하는 모습

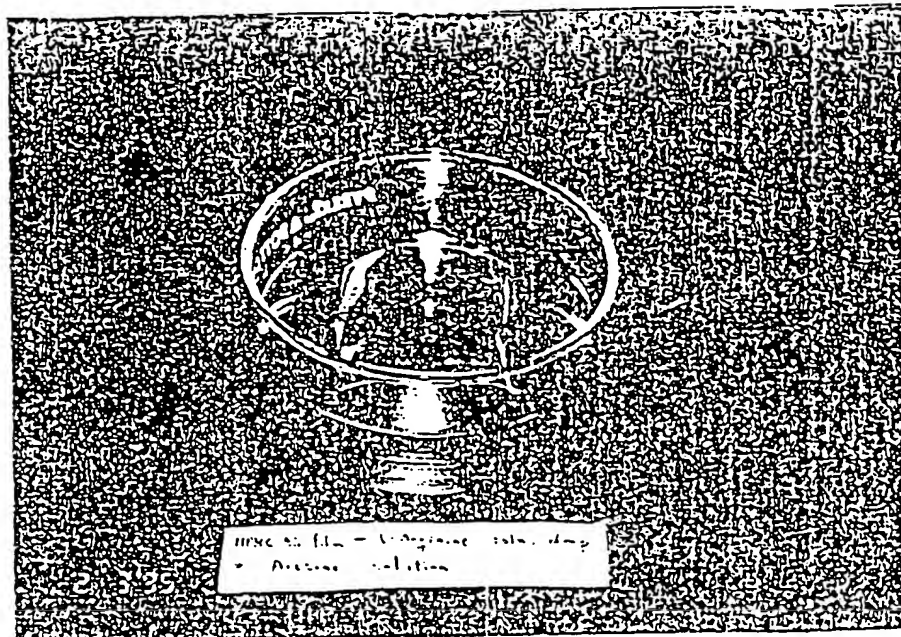
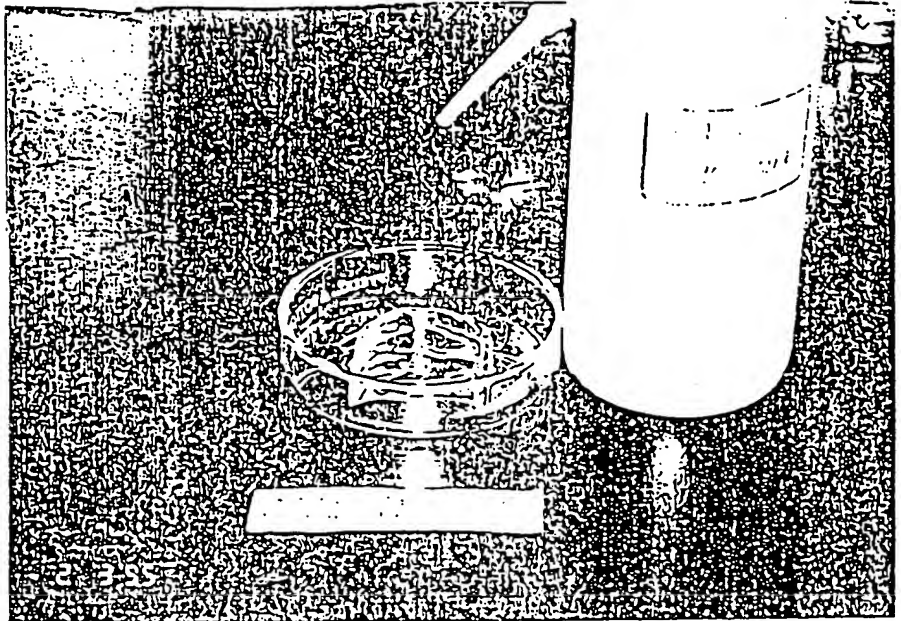


사진 II. HPMC AS 필름에 L-arginine 수용액을  
적가한 후 건조한 상태





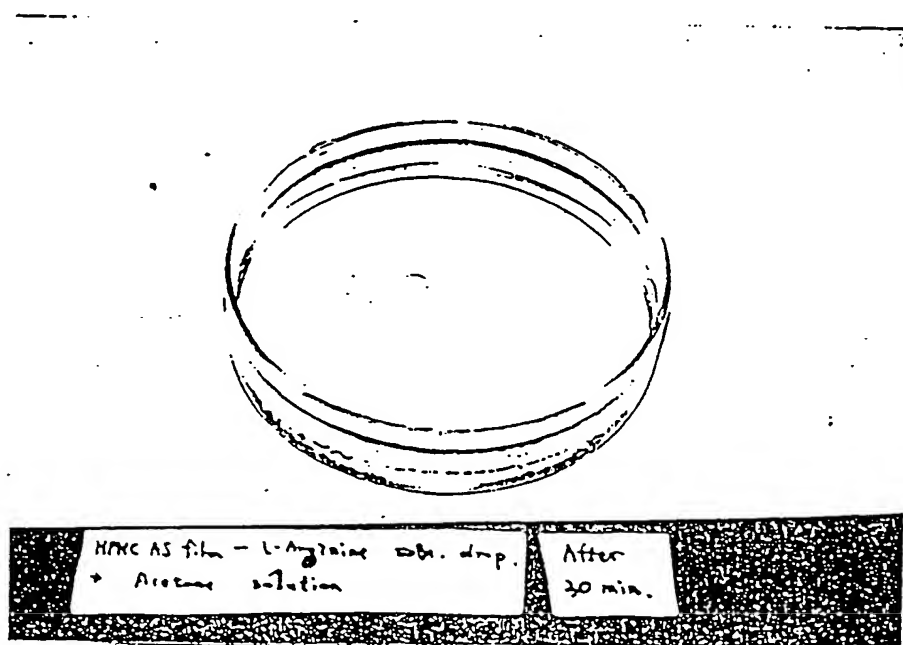


사진13. 아세톤 용액에 담근 후 30분 경과 시

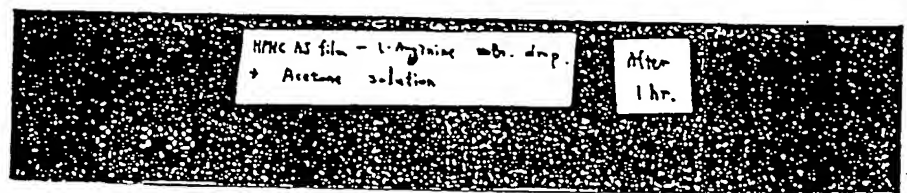
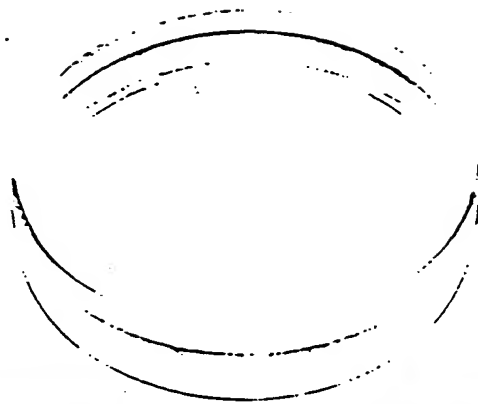


사진14. 아세톤 용액에 담근 후 1시간 경과 시



HPMC AS film → L-fing soln. dipping  
→ Acetone soln. after 2 hrs

사진15. 아세톤 용액에 담근 후 2시간 경과 시

샘플들을 IR로 분석하였다. IR은 유기물질의 구조 분석에 널리 이용되고 있는 유용한 기술이다. 이 기술이 이용되는 경우는 유기 화합물을 확인하거나 여러 물질을 비교 분석한 때이다. 대부분의 경우 유기화합물의 IR 스펙트럼은 유기 물질의 기능기에 따라 흡수양상이 특징적이므로 다른 화합물들의 것과 쉽게 구별된다.

2. 1) (a)의 실험에서 l-arginine과 HPMC AS의 필름이 아세톤 처리 과정을 통해 변화된 양상을 관찰하기 위하여 다음의 샘플을 IR로 분석하였다.

sample 1. HPMC AS

2. l-arginine

3. l-arginine / HPMC AS physical mixture

4. l-arginine / HPMC AS (1:1.4) film

5. sample 4를 acetone 으로 처리

6. l-arginine / HPMC AS (1:5) film

7. sample 6을 acetone 으로 처리

HPMC AS의 IR 스펙트럼은 그림 3에 나타내었고, l-arginine의 IR 스펙트럼은 그림 4에 나타내었다. HPMC AS의 구조와 함께 특징적인 peak를 살펴보면, 왼쪽부터  $3650-3400\text{cm}^{-1}$  에서 수소결합을 하고 있는 O-H기를 확인할 수 있고,  $2950-2840\text{cm}^{-1}$  에서 aliphatic C-H기를 확인할 수 있으며 carboxylic acid의 carbonyl기 (CO)는  $1750\text{cm}^{-1}$  부근에서 강한 peak를 나타내며, C-O기는  $1260-1000\text{cm}^{-1}$  에서 확인이 가능하였다.

표 4. HPMC AS의 IR스펙트럼의 특징

| HPMC AS의 구조 | 흡수 ( $\text{cm}^{-1}$ ) |
|-------------|-------------------------|
| O-H         | 3650-3400 (broad)       |
| C-H         | 2950-2840               |
| COO         | 1743(sharp, strong)     |
| C-O         | 1260-1000               |

l-arginine의 경우, 아미노산 특유의 양쪽성 이온 상태로 존재하게 된다. 스펙트럼에서 l-arginine의 특징적인 peak들을 살펴보면 왼쪽에서부터 넓은  $\text{-NH}_3^+$  peak가 aliphatic C-H band와 겹쳐져서  $3500\text{-}2800\text{ cm}^{-1}$  사이에 넓게 나타나고, N-H와 C=O를 나타내는 peak들이  $1700\text{-}1400\text{ cm}^{-1}$  에서 복잡하게 나타난다.

l-arginine과 HPMC AS의 단순한 혼합물의 경우(그림 5), HPMC AS의 특징적인 peak와 l-arginine의 peak들이 모두 관찰된다. HPMC AS의  $3500\text{ cm}^{-1}$  부근과  $2950\text{ cm}^{-1}$  부근의 peak는 l-arginine의  $3500\text{-}2900\text{ cm}^{-1}$  사이의 peak와 겹쳐져서 관찰되고, HPMC AS의  $1740\text{ cm}^{-1}$  부근의 C=O의 강한 peak와  $1200\text{-}1050\text{ cm}^{-1}$  부근의 C-O band가 확인되며, l-arginine의  $1700\text{-}1400\text{ cm}^{-1}$  사이의 복잡한 C-N, N-C=O peak들도 보인다.

이에 반해 아세톤 처리를 한 필름(1:1.4)와 (1:5) 필름들의 peak를 처리전과 비교해 보면(그림 6,7,8,9)  $3600\text{-}3400\text{ cm}^{-1}$  의 broad한 peak가 커지고, HPMC AS의 carboxylic acid의 carbonyl(C=O)기를 나타내는 강력한 peak가 많이 줄어 들었음을 확인할 수 있다. 이는 carboxylic acid가 carboxylate anion으로 변했거나 amide결합을 형성함으로 인해 C=O peak가 shift됐음을 나타낸것으로 판단된다.

필름을 아세톤 처리전과 처리후의 상태를 비교해 보면, (1:1.4) 필름의 경우, l-arginine의 peak들이 많이 관찰되는데, 이것은 미반응의 l-arginine이 많이 남아 있음을 의미한다. 그리고 이들 peak가 아세톤 처리후 사라지는 것으로 미반응의 l-arginine이 아세톤 처리에 의해 떨어져 나가게 되었음을 확인할 수 있었다.

그러므로 l-arginine과 HPMC AS가 반응하기 위해서는 HPMC AS의 양이 더 필요하다. (1:1.4) 필름의 경우 mole비는 1:0.64 이다. (1:5) 필름의 경우에는 아세톤 처리 전후에 peak 변화가 거의 없다. 이때의 mole비는 (1:2.3)이다.

이다. 그림 1과 2를 살펴보면 l-arginine의 경우, 반응이 가능한 amine (NH<sub>2</sub>)기가 2개이고, HPMC AS의 경우 carboxylic acid (COOH)기가 1개 존재한다. 그러므로 1:2의 mole비로 반응한 것으로 추정된다.

1:1.4 필름의 경우 mole비가 (1: 0.64)이므로, 비반응의 l-arginine이 많이 남아 있어서 아세톤 처리후의 중량 감소는 주로 l-arginine 때문이고, 1:5 필름의 경우 mole 비가 (1:2.3) 이므로 비반응의 l-arginine은 없다. 따라서 아세톤 처리후의 중량 감소는 주로 HPMC AS 때문이다(표 3 참조).

#### 4) Electron Spectroscopy for Chemical Analysis(ESCA)

ESCA는 표면 성분의 원소 분석 및 화학결합 상태를 분석하는데 중요하고 핵심적인 기술이다. X-ray photoelectron spectroscopy(XPS)라고도 불리는 이 기술은 수소와 헬륨을 제외한 모든 원소 분석이 가능하며 고체 표면에서 10-200 Å ( 10<sup>-8</sup> m) 깊이까지 분석할 수 있다. 또한 화학 결합에 대한 정보도 알 수 있다. 현재까지 표면분석이 가능한 기기 분석중 ESCA는 정량적이고, 쉽게 해석할 수 있으며 화학정보를 가장 많이 알수 있는 기술로 일반적으로 알려져 있다.

증근당 OMP정제(Lot No. NA01200)를 아세톤 용액에 담가 12시간 이상 교반시켜 장용 피복층을 완전히 제거시킨후 나타난 막의 특성과 l-arginine을 HPMC AS 필름에 반응시킨 막을 비교 분석하기 위하여 비교 대상이 되는 다음의 샘플들을 ESCA로 분석하였다. 각 샘플마다 포함된 모든 원소 분석을 실행하였으며 각 원소에 대한 정밀 분석도 행하였다.

- sample 1. OMP tablet의 핵정(core)
- 2. OMP tablet의 장용피복층(enteric coating)
- 3. OMP tablet의 unknown inner layer
- 4. HPMC AS film
- 5. 4의 표면에 l-arginine 용액으로 처리.





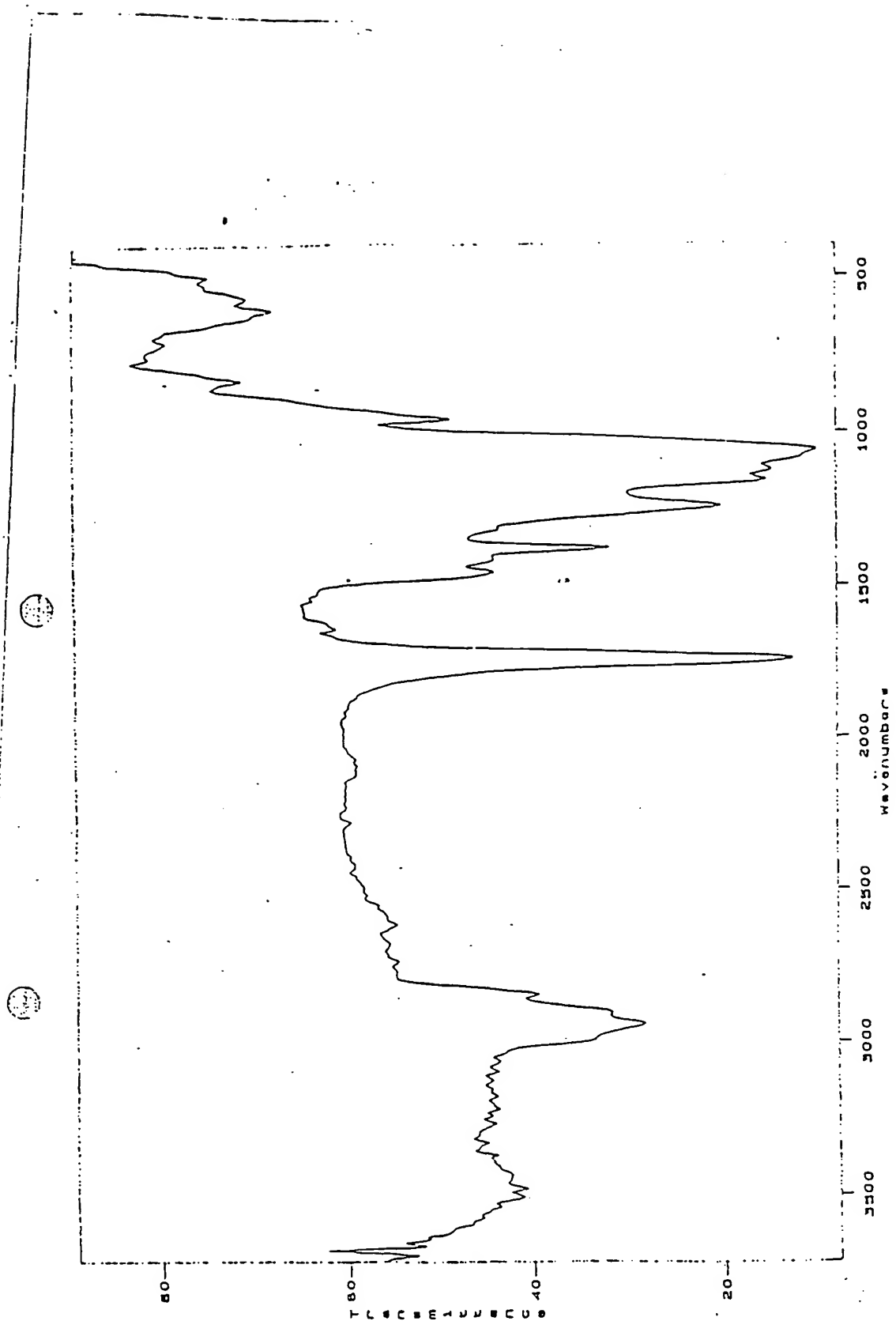
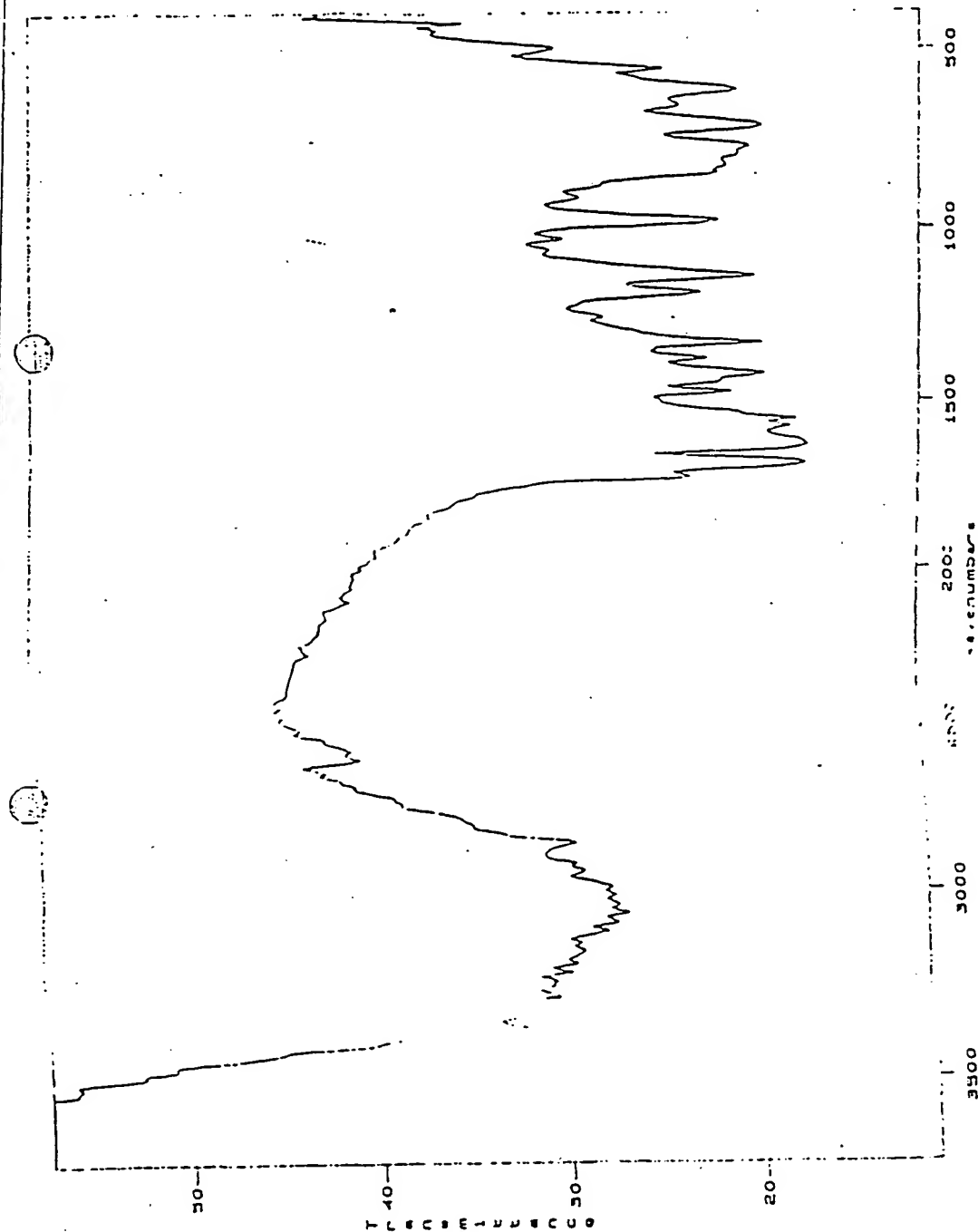


그림3. HPMC AS의 IR 스펙트럼



L-Arginine IR Spectrum

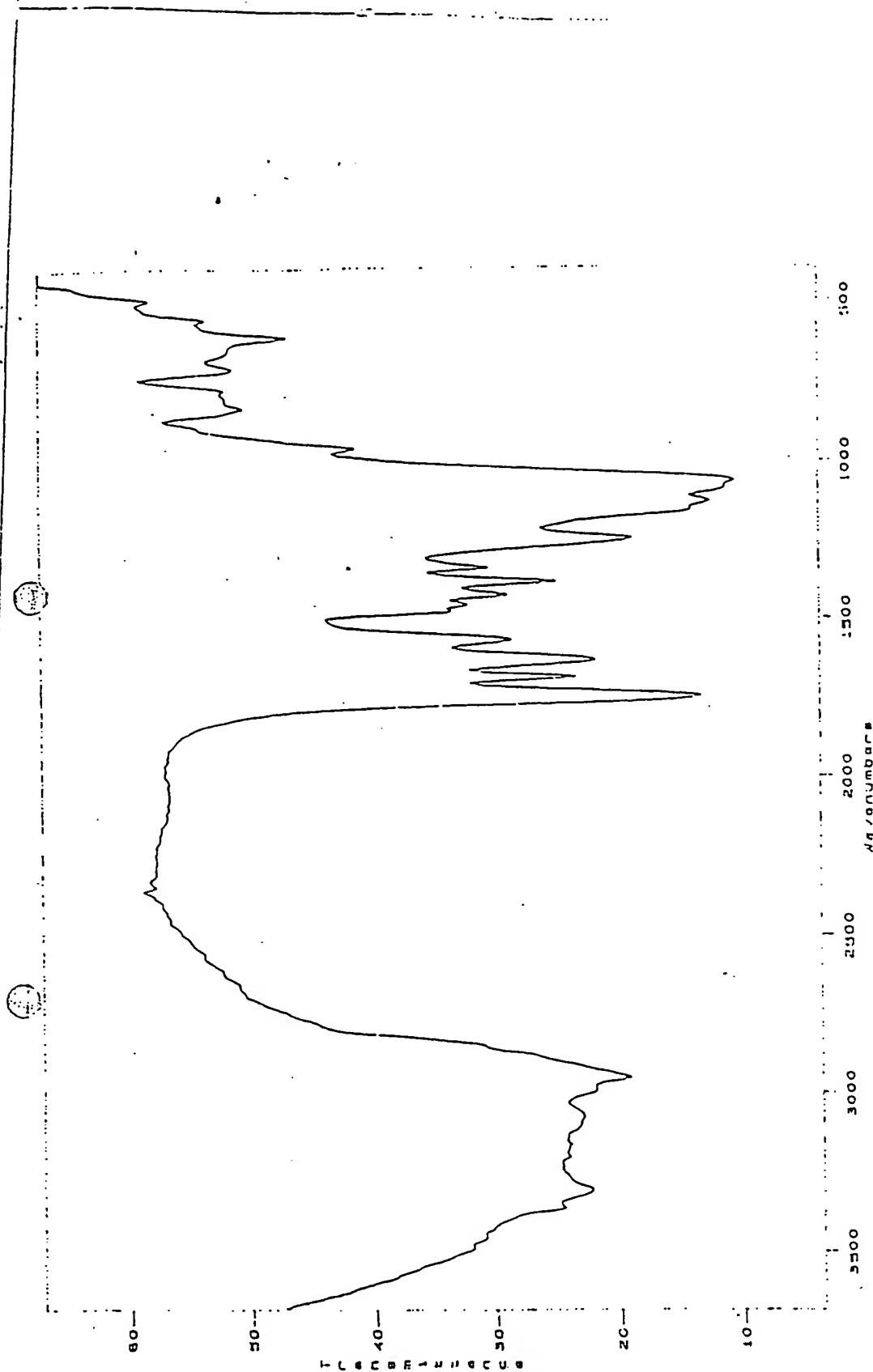


그림5. l-arginine과 HPMC AS의 단순 혼합물의 IR 스펙트럼

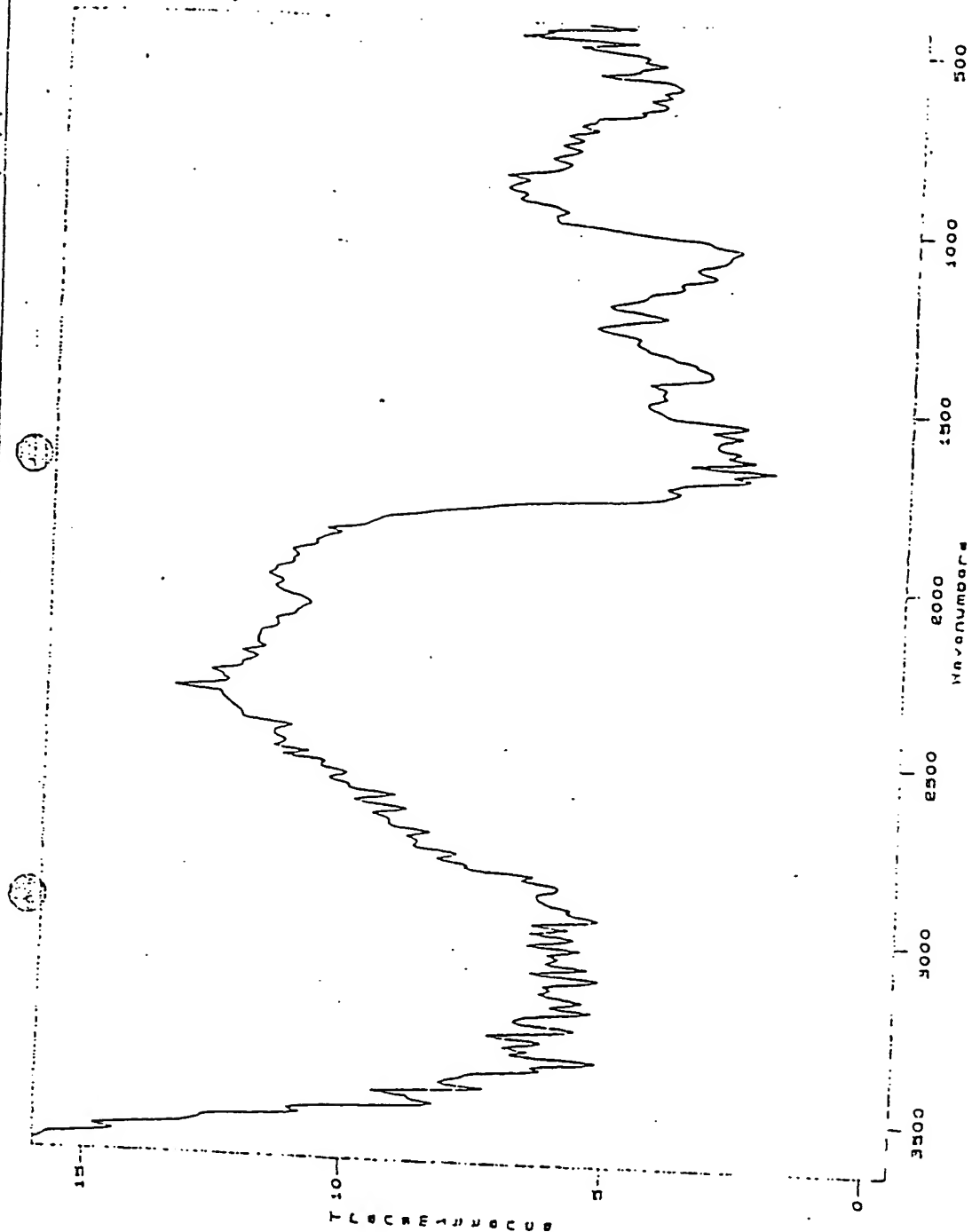


그림6. L-arginine과 HPMC AS (1:1.4) film

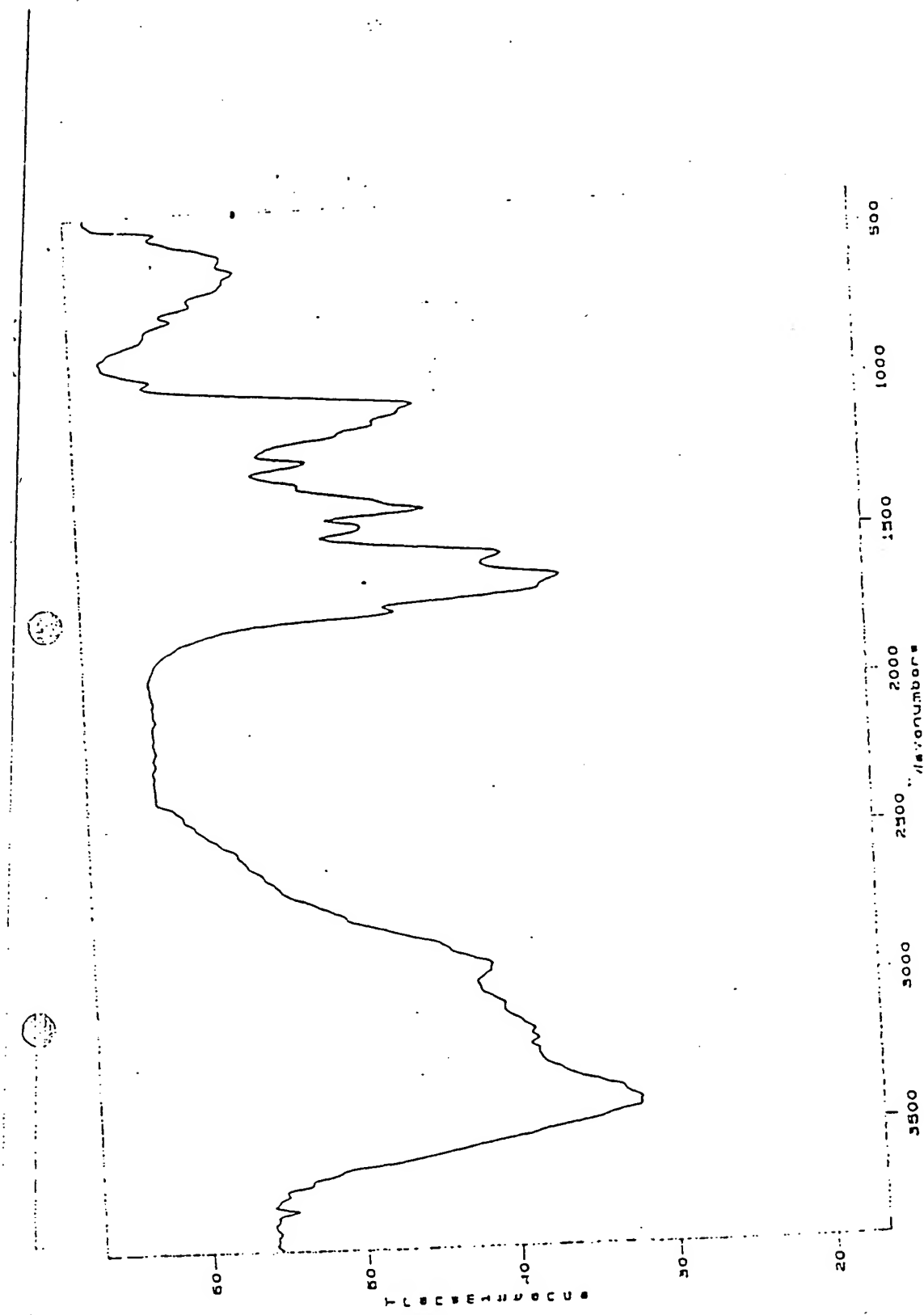


그림7. l-arginine과 HPMC AS (1:1.4) film을 아세톤으로 처리한 후

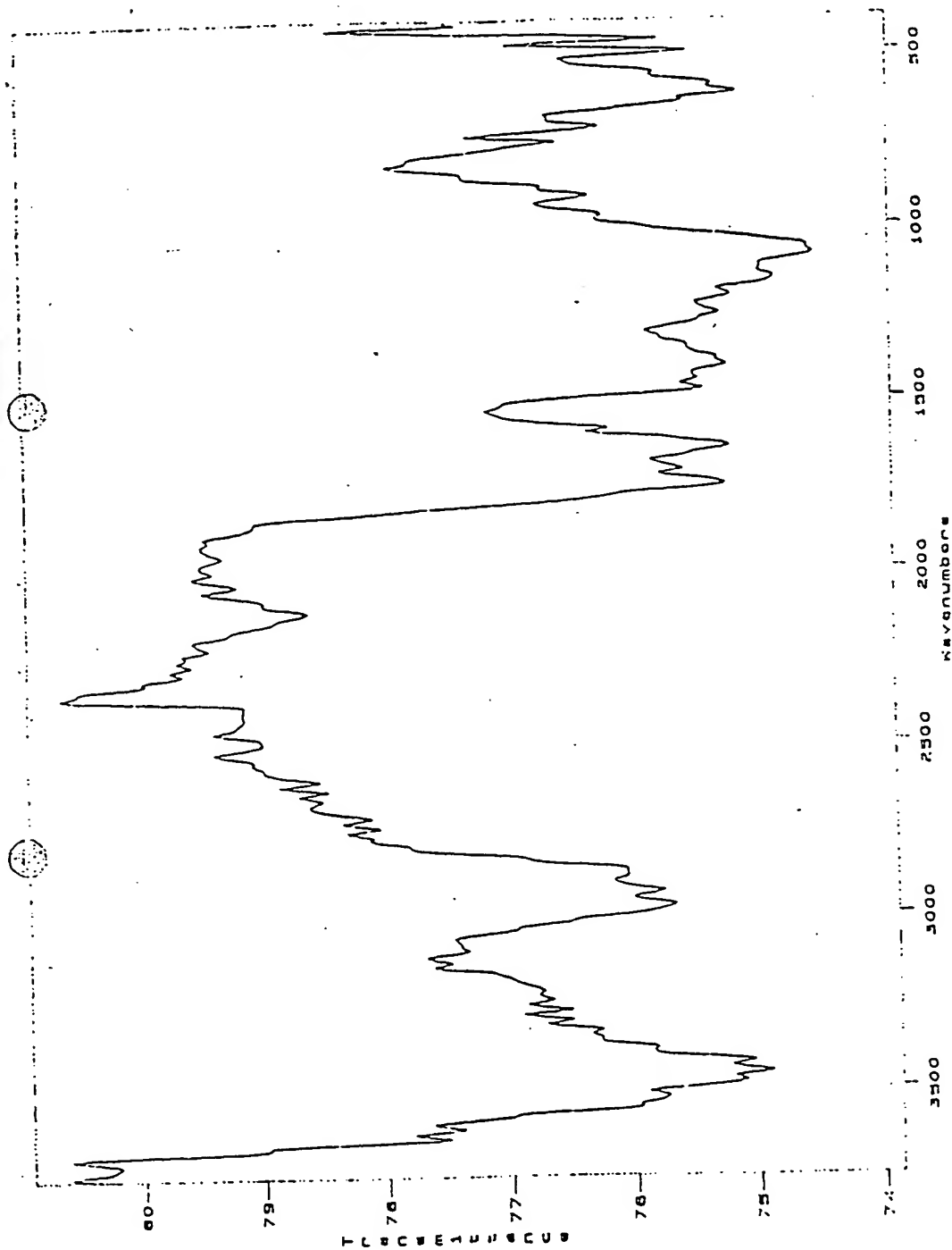


그림8. L-arginine과 HPMC AS (1:5) film

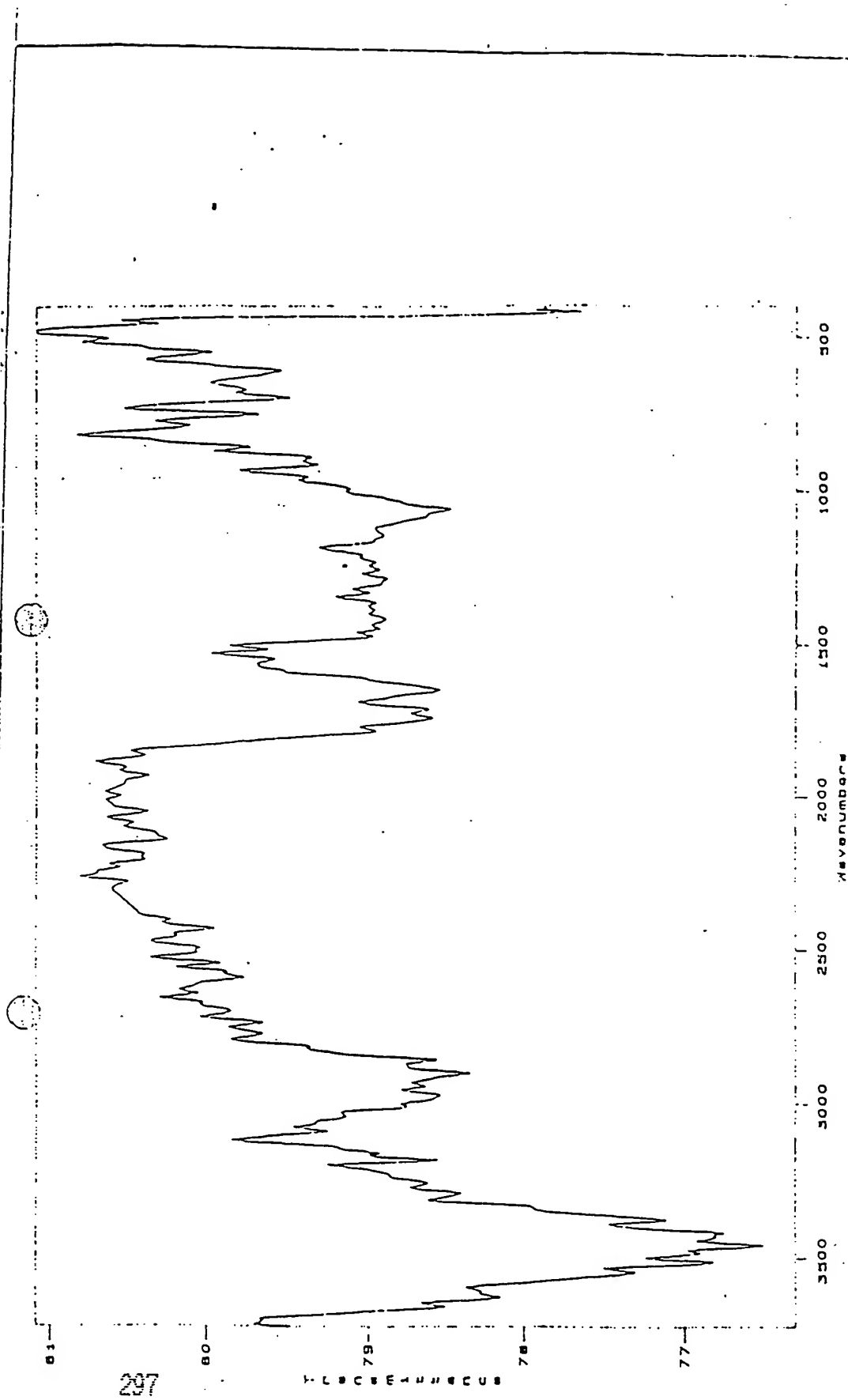


그림9. l-arginine과 HPMC AS (1:5) film을 아세톤으로 처리한 후

각각의 샘플들에 대한 wide scan spectra를 통해 각 샘플의 구성 원소들을 확인하고, C1s photoelectron line의 high resolution spectra를 관찰함으로써, 결합 종류를 확인해 보았다.

그림 10은 HPMC AS의 wide scan spectrum으로 산소(O)와 탄소(C) 원소만이 관찰된다. HPMC AS는 C, O, 수소(H) 원자로 구성되어 있음은 앞의 그림 1에서 확인한 바 있다. ESCA 에서 H와 He 분석은 불가능하므로 C와 O 원소만이 나타난 것이다.

C1s의 high resolution scan spectrum(그림 11)을 보면 가장 오른쪽의 hydrocarbon(C-H) peak를 기준으로 하여 chemical shift를 계산하여 각각의 화학 결합의 종류를 찾아낼 수 있다. 282.78 eV에서 hydrocarbon peak(C-H)를 관찰할 수 있고, 285.47 eV 에서 ether와 alcohol bonding(C-O)을 확인할 수 있었다. 286.45 eV peak는 carboxylic acid 와 ester bonding(O-C=O)을 의미한다.

샘플 표면에 전하가 있을때 이를 보상하는 방법으로 electron flood gun을 사용하여 low energy electron을 샘플 위에 뿌려주게 된다. 이때 overdrive 하게 되므로 샘플 표면은 약간의 음성 전하를 갖게 된다. 그리므로 C1s line이 285.0 eV 가 기준이지만 peak가 전체적으로 약 7 eV 까지 이동되어 나타나게 된다. HPMC AS의 C1s peak는 282.78 eV 이므로, 이것을 285 eV로 환산하여 chemical shift를 계산한 것이다.

l-arginine의 ESCA spectrum은 그림 12 와 13 이다. 그림 12의 wide scan spectrum에서 C, O, N peak가 확인된다. C1s의 high resolution spectrum(그림 13)에서는 hydrocarbon peak(C-H)의 위치가 281.18 eV 이다. 이것을 기준으로 chemical shift를 계산해 보면, 282.62 eV는 amine (C-N)을, 285.20 eV는 carboxylic acid의 chemical bonding(O-C=O)을 나타내는 peak 위치임을 알 수 있다.



Fri Jan 27 17:03:15 S-Probe ESCA Console User ID: H2H  
 YSE954,MRS Thu Jan 26 15:04:52 1995 Operator: H2H  
 \HPMC.OS (as received) Resolution: 4 Energy:  
 Spot: 258x1000v Neutralizer: 4.0eV Counts:  
 Scans: 2 of 2 Aperture: None  
 Region: 1/ 1

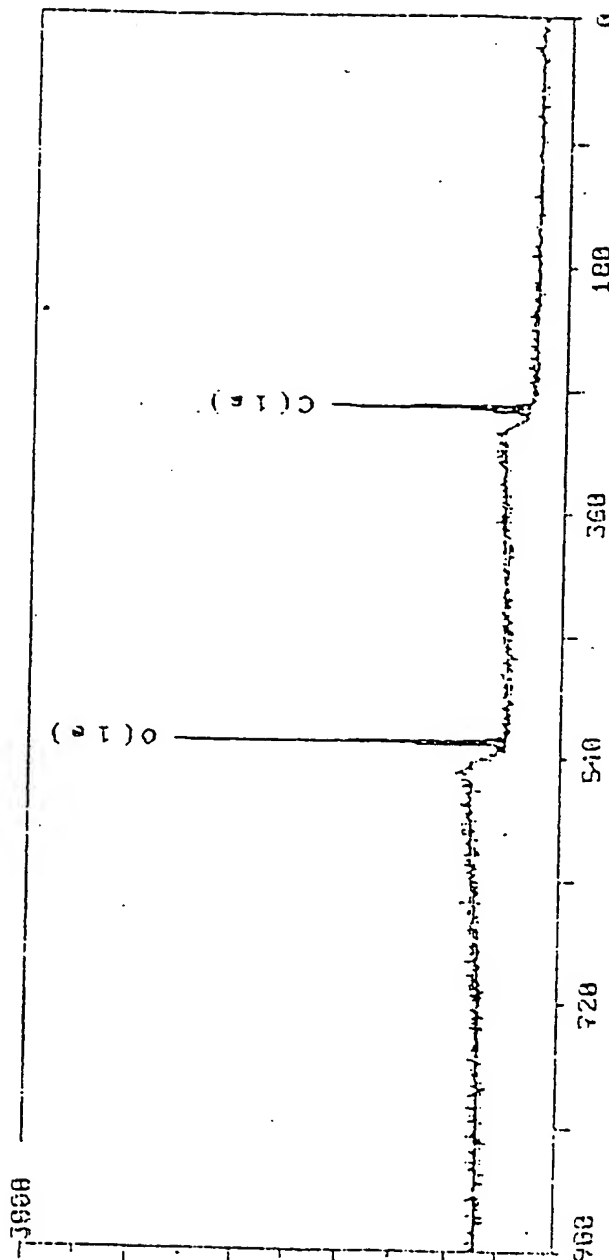


그림 10. HPMC AS의 ESCA wide scan spectrum

Fri Feb 03 14:09:11      5-Probe ESCA Console      User ID: HDH  
 YSE957.MRS      Fri Feb 03 10:17:06 1995      Operator: HHH  
 l-arg (as received)  
 Spot: 250x1000y      Resolution: -i      Energy:  
 Scans: 2 of 2      Neutralizer: -1.0eV      Counts:  
 Region: 1/ 1      Aperture: None

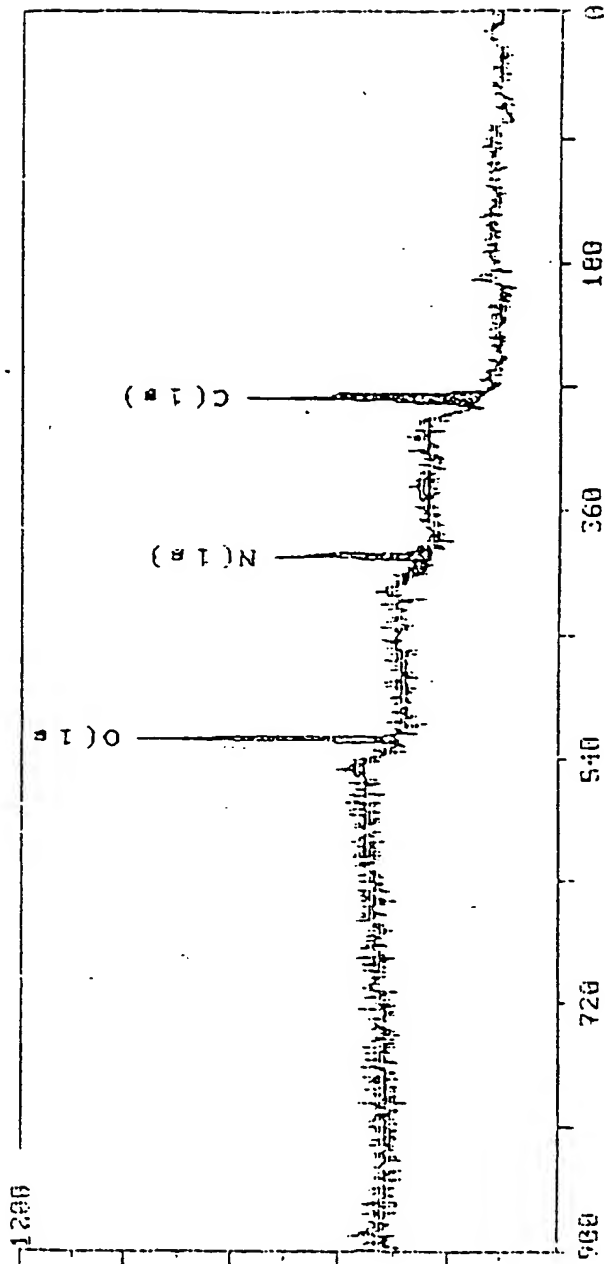


그림 12. l-arginine의 ESCA wide scan spectrum

Sat Feb 11 10:55:56 S-Probe ESCA Console User ID: HBH  
 Filename: YSE9541.MRS Spot 250x1000µ Res Flood eV 1.0 Scans Description  
 Baseline: 287.20 to 279.25 eV 10 HPMC AS (as received)  
 # 1: 282.70 eV 2.16 eV 61756.93 cts 00.50%  
 # 2: 285.47 eV 1.29 eV 7702.14 cts 11.15%  
 # 3: 286.45 eV 0.44 eV 239.23 cts 0.34%  
 36 iterations, chi square = 2.7055

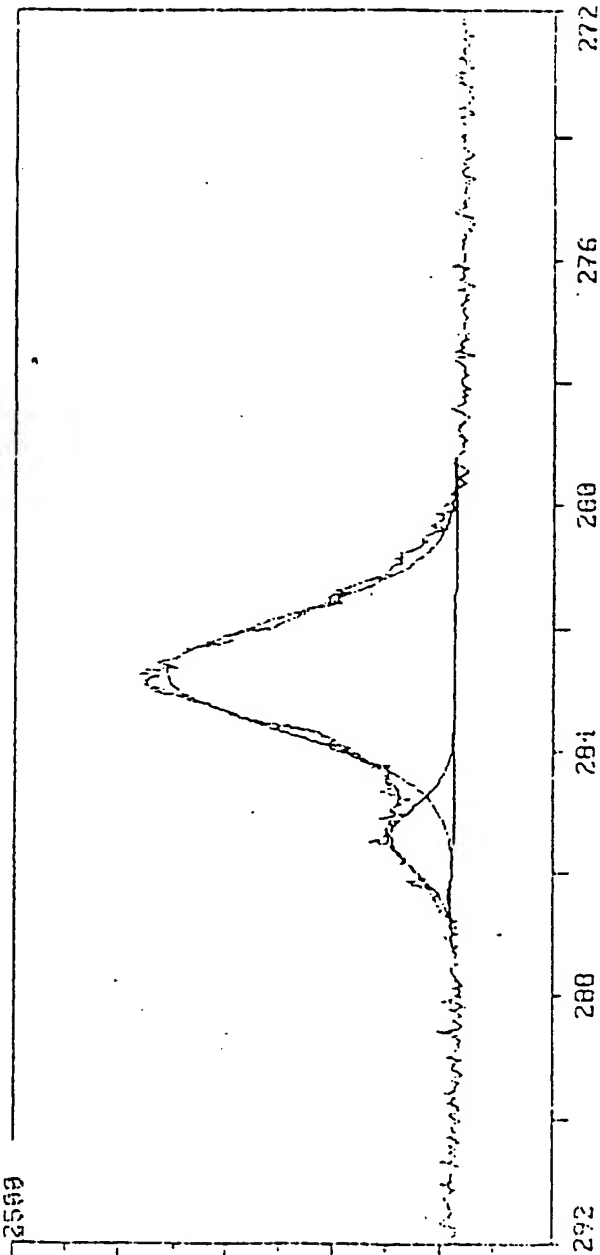


그림 11. HPMC AS의 ESCA C1s high resolution scan spectrum

Sat Feb 11 11:00:30 S-Probe ESCA Console User ID: HBH  
 Filename: Spot  
 YSE9571.MRS 250x1000µ 2 Res Flood eV 4.0  
 Baseline: 207.45 to 279.25 eV  
 # 1: 281.10 eV 1.30 eV 21067.16 cts 40.24%  
 # 2: 282.62 eV 1.54 eV 17092.75 cts 34.17%  
 # 3: 285.20 eV 2.27 eV 13398.52 cts 25.59%  
 27 iterations, chi square = 1.0190

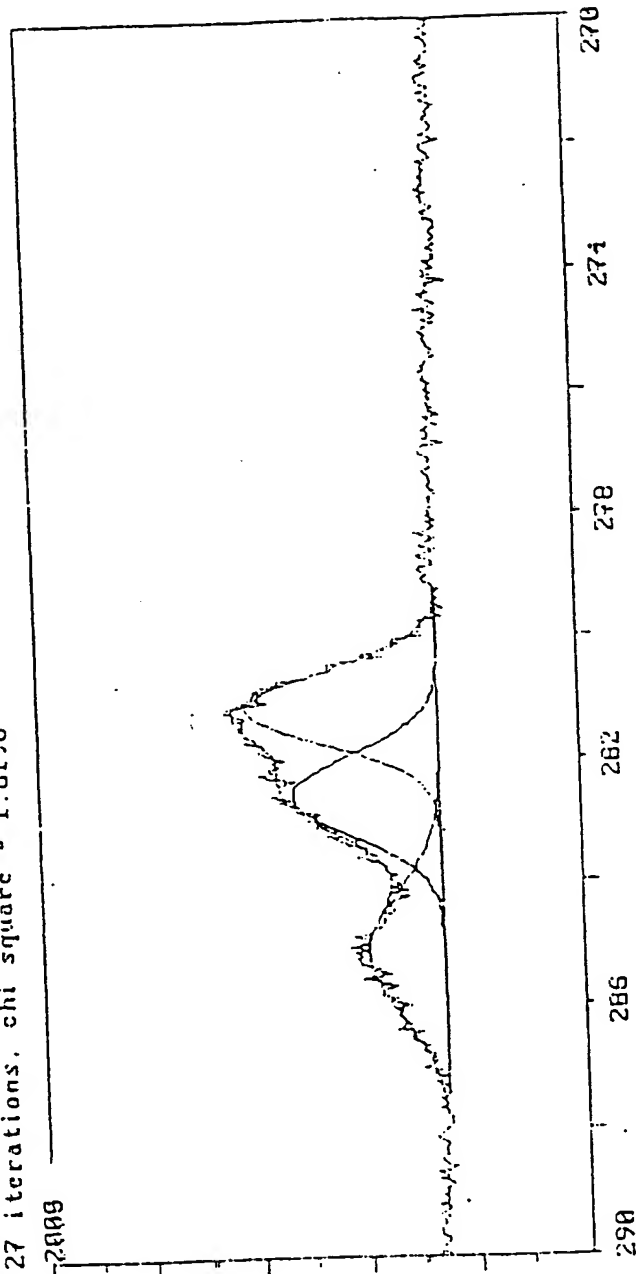


그림13. l-arginine의 ESCA C<sub>1s</sub> high resolution scan spectrum

Fri Jan 27 17:03:50 S-Probe ESCA Console User ID: HDH  
 YSE955.MRS. Thu Jan 26 16:02:23 1995 Operator: HDH  
 HPIC. AS/1-arg (as received)  
 Spot: 250x1000y Resolution: 4 Energy:  
 Scans: 2 of 2 Neutralizer: 1.0eV Counts:  
 Region: 1/ 1 Aperture: None

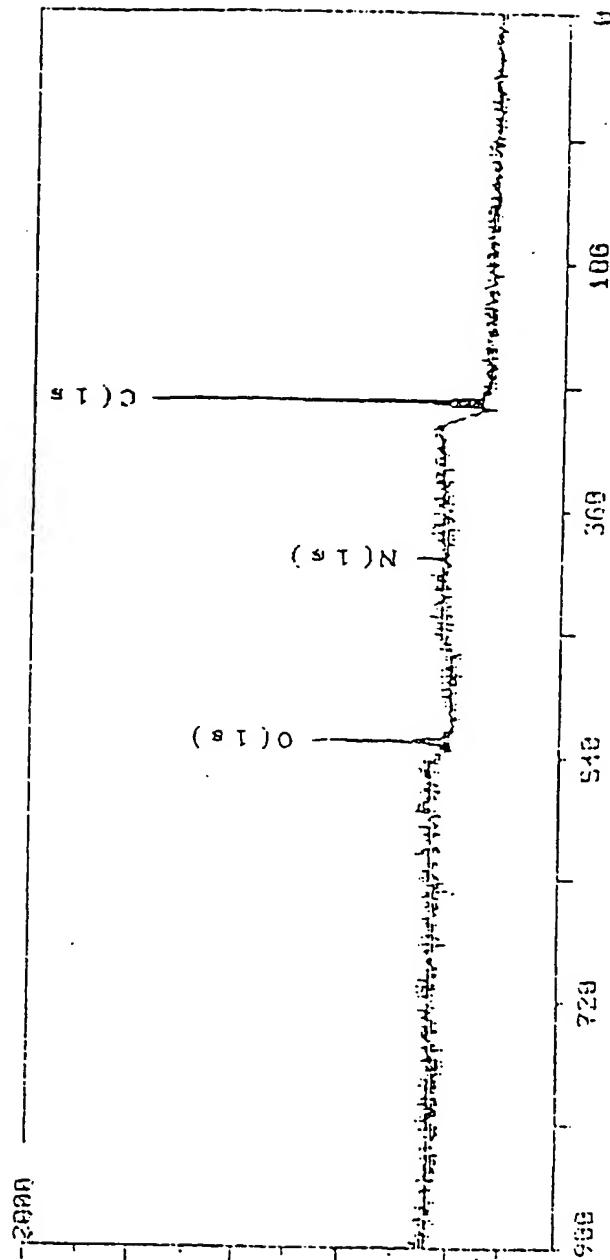


그림 14. HPIC AS film을 L-arginine 수용액으로 처리한 샘플의 ESCA wide scan spectrum

Fri Feb 03 14:00:34 S-Probe ESCA Console User ID: HBN

Filename YSE9551.MRS Spot 250x1000p 2 Res Flood eV 4.0 Scans Description 10 HPMC AS/1-arg (as received)

Baseline: 207.90 to 270.05 eV  
 # 1: 280.51 eV 1.15 eV 12062.97 cts 24.26%  
 # 2: 281.43 eV 0.91 eV 4790.66 cts 9.05%  
 # 3: 282.29 eV 1.12 eV 6030.95 cts 12.00%  
 # 4: 283.40 eV 1.34 eV 6263.00 cts 11.61%  
 # 5: 284.74 eV 1.94 eV 22275.59 cts 42.01%  
 42 iterations. chi square = 2.2662

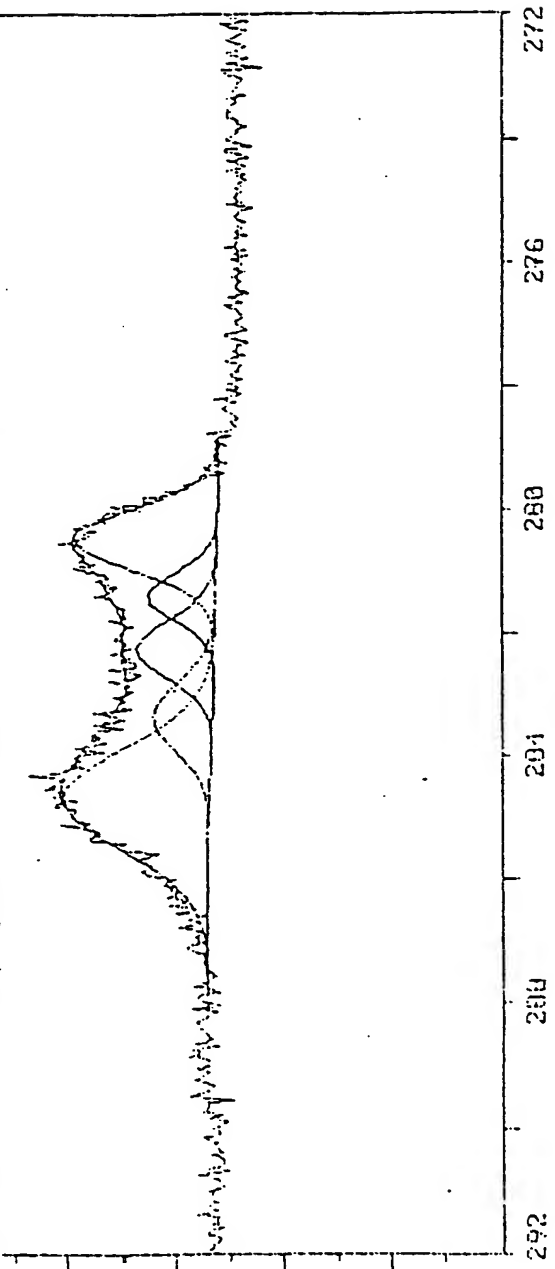


그림15. HPMC AS film을 l-arginine 수용액으로 처리한 샘플의 ESCA C1s high resolution scan spectrum

Fri Jan 27 17:04:16      S-Probe ESCA Console      User ID: HBH  
 XSE956.MRS      Thu Jan 26 13:18:30 1995      Operator: HBH  
 (gas received)  
 Spot: 250x1000y      Resolution: 1      Energy:  
 Scans: 2 of 2      Neutralizer: 1.0eV      Counts:  
 Region: 1/ 1      Aperture: None

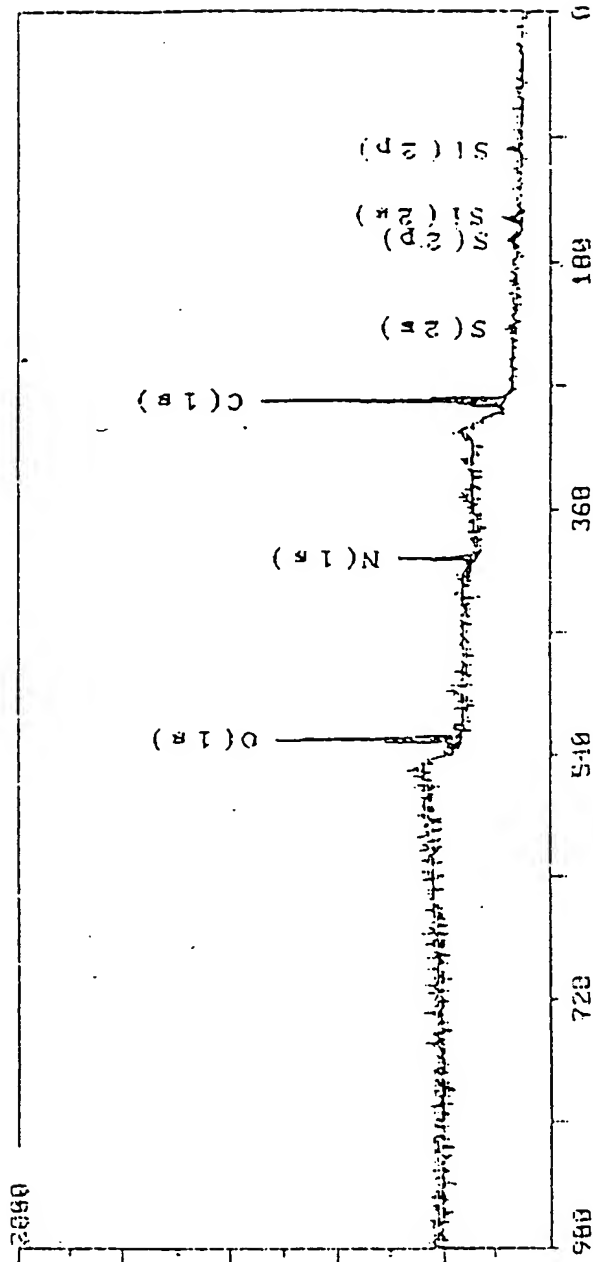


그림 16. 헤징(코어)의 ESCA wide scan spectrum

Sat Feb 11 12:10:40

5-Probe ESCA Console

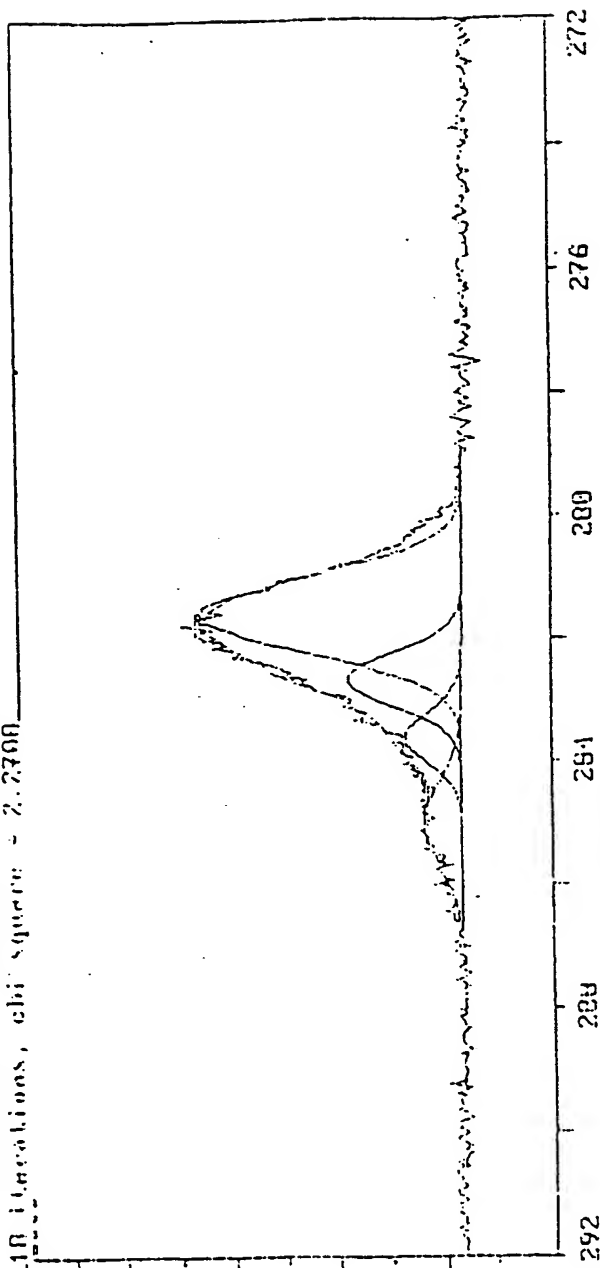
User ID: HBN

Filename: YSE9561.HRS Spot: 250x1000µ Res: Flood eV: 4.0 Scans: Description: 10 core (as received)

Baseline: 286.75 to 278.90 eV

| #         | 1       | 2            | 3      | 4 |
|-----------|---------|--------------|--------|---|
| 281.64 eV | 1.43 eV | 29854.66 cts | 61.72% |   |
| 282.70 eV | 1.03 eV | 9324.31 cts  | 19.20% |   |
| 283.66 eV | 1.00 eV | 4380.70 cts  | 9.06%  |   |
| 285.07 eV | 1.60 eV | 4814.73 cts  | 9.95%  |   |

10 iterations, chi square = 2.2700

그림17. 코어의 ESCA C<sub>1s</sub> high resolution scan spectrum



Sat Feb 11 12:12:14      S-Probe ESCA Console      User ID: HDH  
 YSE952.MRS      Thu Jan 26 12:44:29 1995      Operator: HHH  
 Ent coat (as received)  
 Spot: 250x1600µ      Resolution: 4  
 Scans: 2 of 2      Neutralizer: 4.0eV  
 Region: 1/ 1      Aperture: None

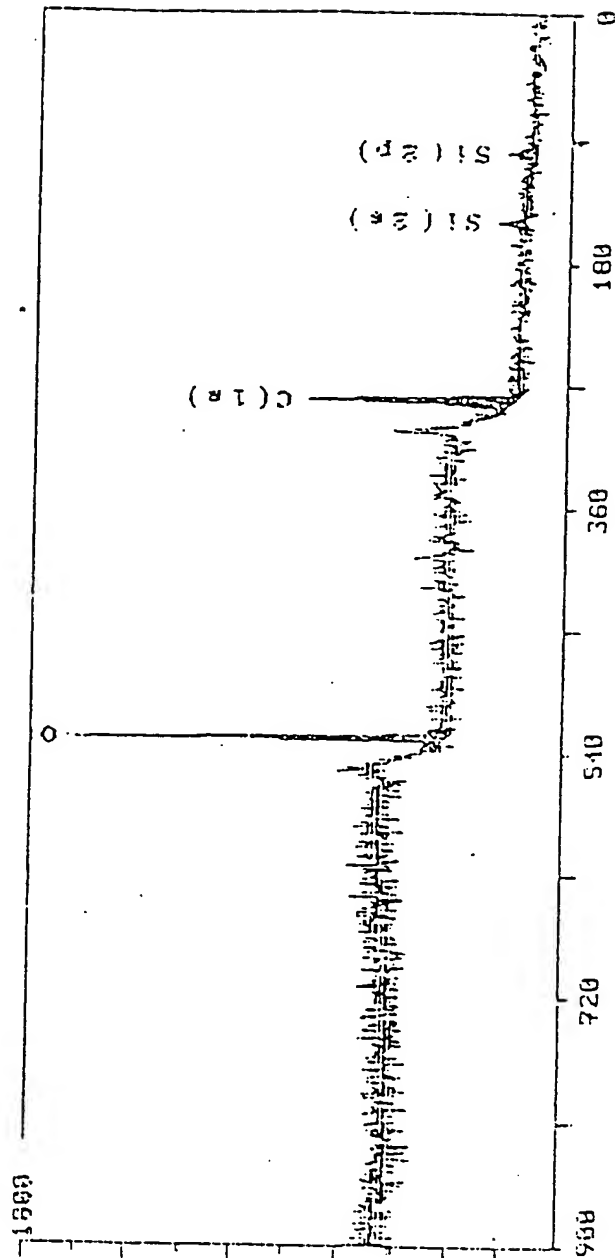


그림18. 장유 피복층의 ESCA wide scan spectrum

Sat Feb 11 12:14:16 S-Probe ESCA Console User ID: HDH  
 Filename Spot Res Flood eV Scans Description  
 YSE9S21.MRS 250x1000V 2 1.0 10 Ent coat (as received)  
 Baseline: 286.70 to 277.40 eV  
 # 1: 280.80 eV 2.49 eV 12691.49 cts 62.34%  
 # 2: 282.54 eV 1.69 eV 4621.99 cts 22.70%  
 # 3: 284.11 eV 1.50 eV 3043.50 cts 14.95%  
 28 iterations, chi square = 2.1340

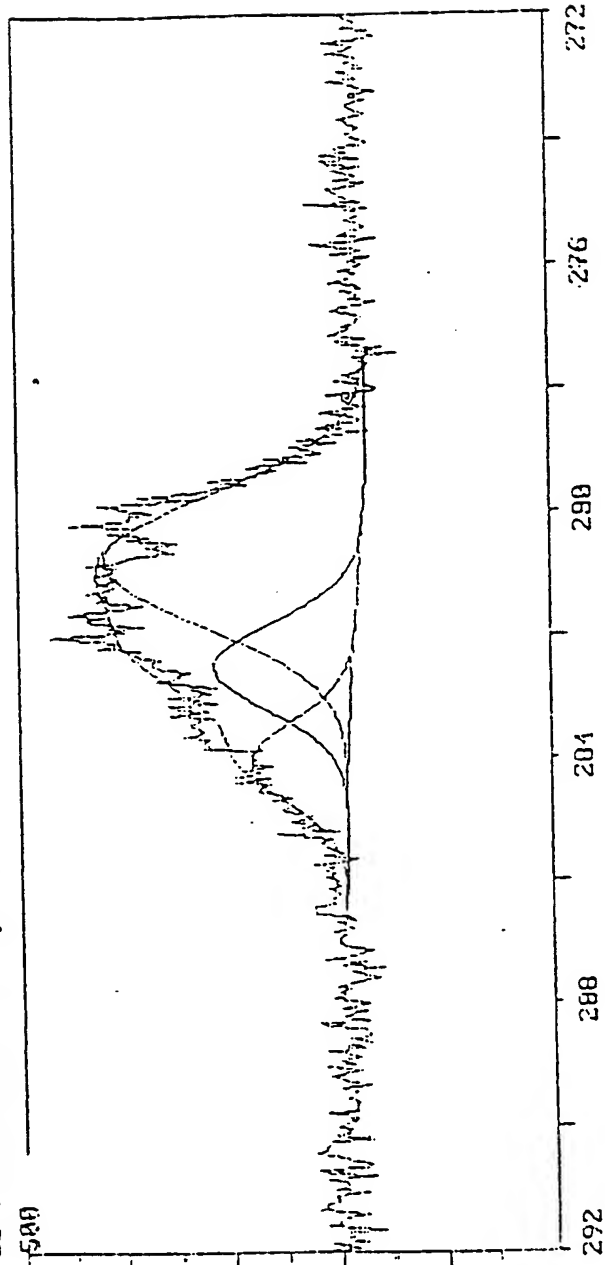


그림19. 장용 피복층의 ESCA C<sub>1s</sub> high resolution scan spectrum

Sat Feb 11 11:56:14  
 YSE951.MRS  
 unknown/after acetone treatment (as received)  
 Spot: 250x1000y  
 Scans: 2 of 2  
 Region: 1/ 1  
 S-Probe ESCA Console  
 Thu Jan 26 10:43:21 1995  
 Resolution: 4  
 Neutralizer: 4.0eV  
 Aperture: None  
 User ID: HHH  
 Operator: HHH  
 Energy: 151.50 eV  
 Counts: 379

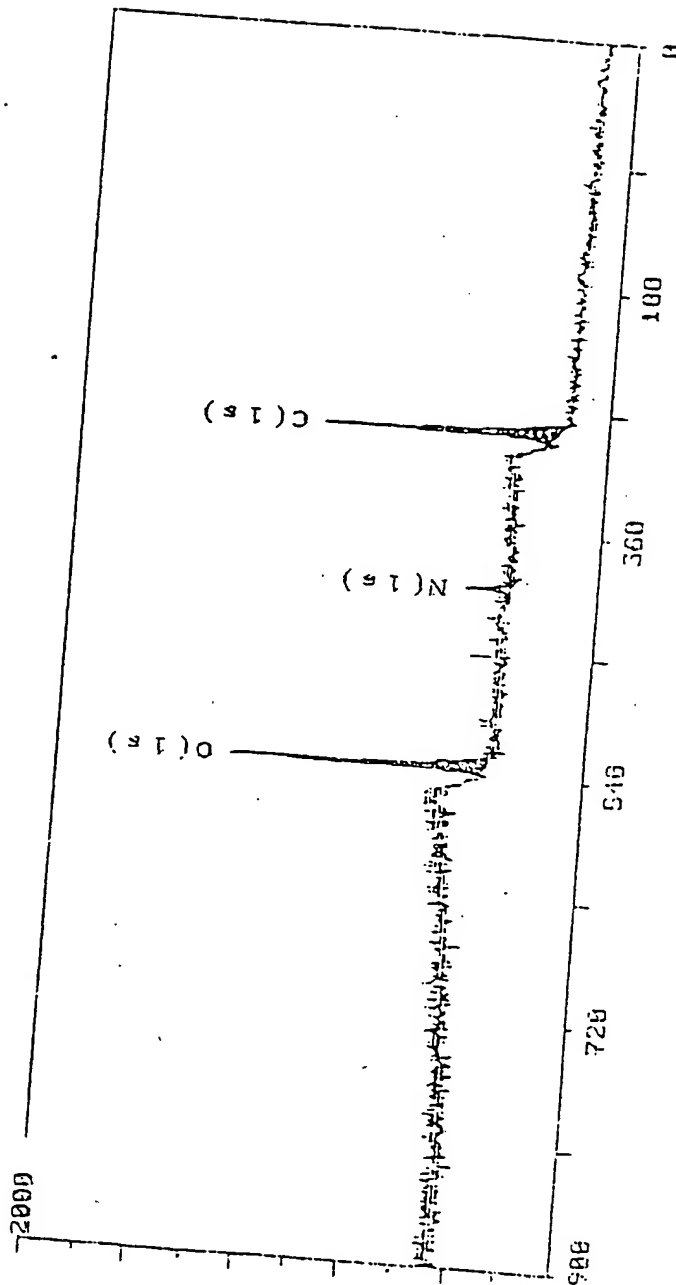


그림 20. 장용 피복층을 제거한 후 나타난 박막의 ESCA wide scan spectrum

The Feb 87 11:48:19 S-Probe ESCn Console User ID: HDMH

| Filename                      | Spot      | Res     | Flood eV     | Scans | Description                         |
|-------------------------------|-----------|---------|--------------|-------|-------------------------------------|
| YSE9511.MRS                   | 258x1000u | 2       | 4.0          | 10    | unknown/after acetone treatment (as |
| Baseline: 298.00 to 277.05 eV |           |         |              |       |                                     |
| # 1:                          | 281.44 eV | 2.55 eV | 29125.12 cts |       | 36.64%                              |
| # 2:                          | 283.82 eV | 1.37 eV | 6896.02 cts  |       | 7.67%                               |
| # 3:                          | 284.37 eV | 1.42 eV | 6884.17 cts  |       | 8.66%                               |
| # 4:                          | 285.93 eV | 1.81 eV | 8468.69 cts  |       | 10.65%                              |
| # 5:                          | 287.68 eV | 2.72 eV | 28921.70 cts |       | 36.38%                              |

45 iterations, chi square = 1.5327

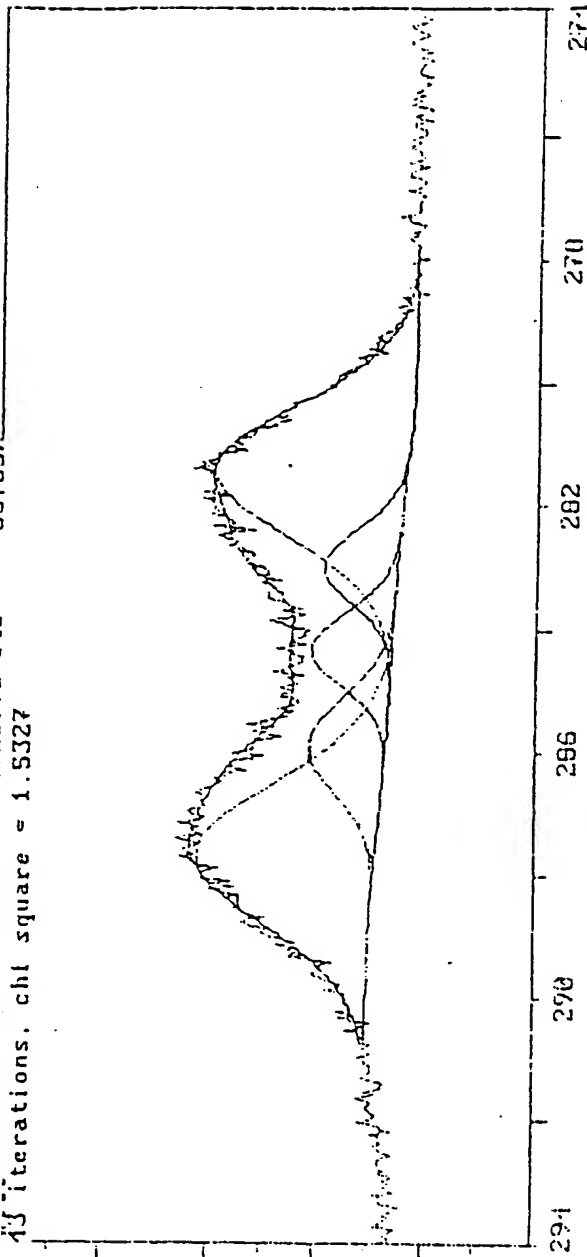


그림21. 장용·피복층을 제거한 후 나타난 박막의 ESCA C<sub>1s</sub> high resolution scan spectrum

5) OMP 액정을 제조한 후 장용피 전체상분 혹은 HPMC AS만으로 coating하여 SEM으로 단면 촬영

본 실험실에서 종근당의 제조공정과 똑같은 성분 및 공정에 따라 OMP 코어를 제조(사진 16) 한 후 장용피와 HPMC AS 현탁액으로 각각 피복(사진 17,18) 하였다. 핵정과 피복층 사이에 20-30  $\mu\text{m}$  정도의 치밀한 막막이 형성된 것을 확인할 수가 있었다. 이것을 아세톤으로 12 시간 이상 처리하여 그 단면을 SEM으로 촬영하였다( 사진 19,20). 실험실에서 피복한 경우는 피복 장치가 종근당과 상이하므로 아세톤 처리시 녹지 않는 불용성막이 20 - 30  $\mu\text{m}$  로 OMP정제에서 보다 두꺼웠다. 그러나 여전히 선명한 막이 핵정과는 구별되어 관찰되었다.

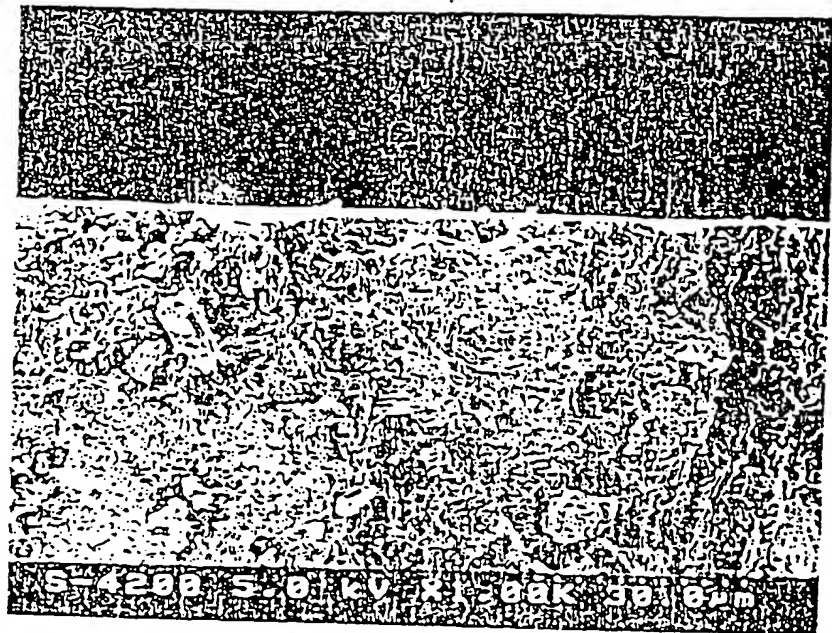


사진16. 실험실에서 타진한 해빙의 단면(1000배 배율)

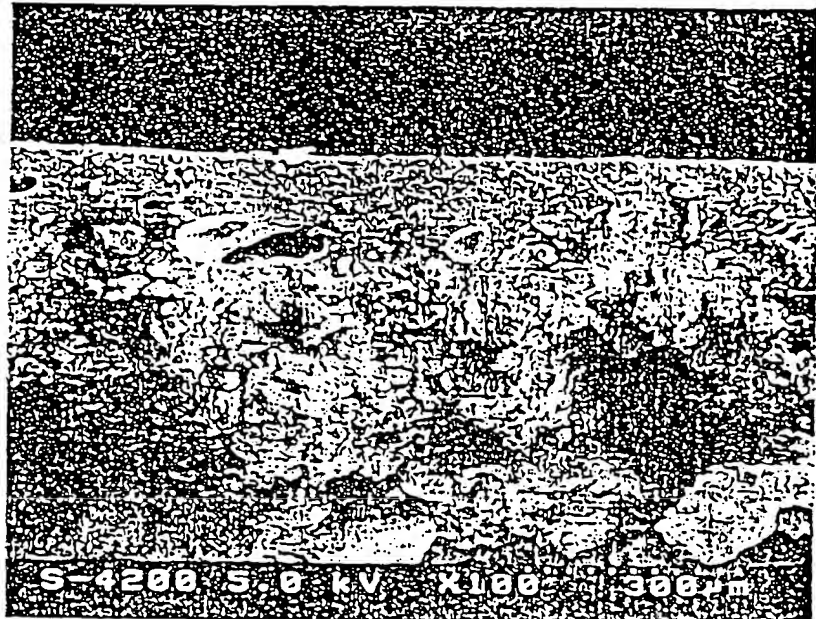


사진17. 핵정에 장용피르 피복(100배 배율)



사진18. 핵정에 HPMC AS 현탁액 만으로 피복(100배 배율)



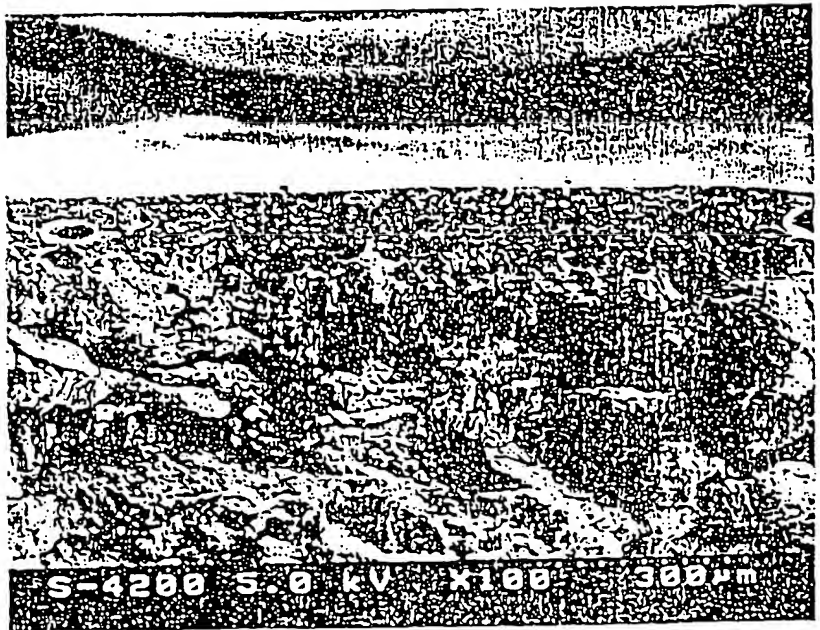


사진19. 장용피복한 후 아세톤 처리(100배 배율)

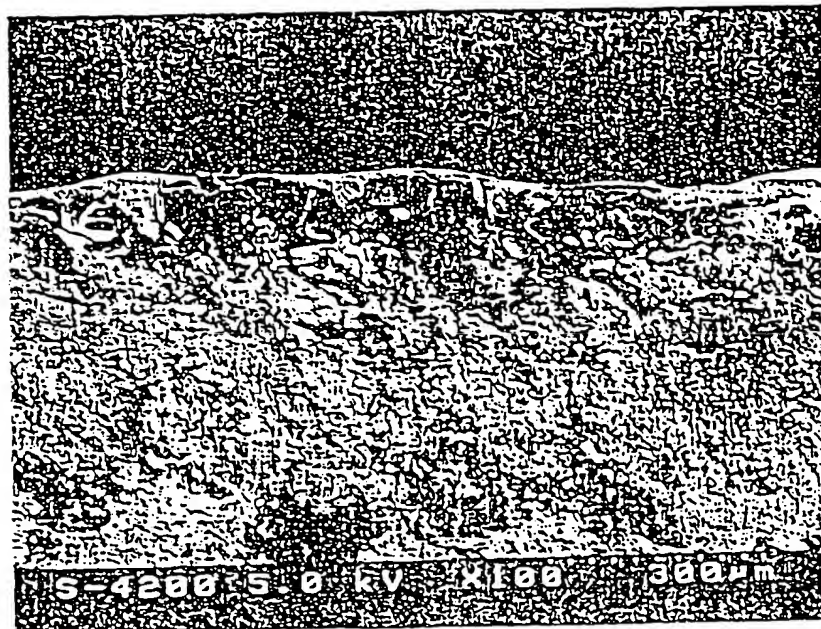


사진20. HPMC AS만으로 피복한 후 아세톤으로 처리 (100배 배율)

## 결론

1. Astra사 측의 증근당 OMP정의 아세톤 불용성 내피층의 존재 여부 확인
  - 1.1. 소갑제 3호증에서 제시된 Dr. Rhodes의 실험과 동일방법으로 본 감정인의 실험실에서 증근당의 OMP정(Lot No. NA01200)의 장용피막을 제거한 핵정을 주사전자현미경(Scanning Electron Microscope)로 관찰한 결과 아세톤 불용성의 불균일한 두께의 박막( $15\sim 20\mu\text{m}$ )이 발견됨.
  - 1.2. Astra사에서 제시한 동일방식의 콘포칼 레이저 주사현미경(Confocal Laser Scanning Microscope)에서도 주사전자현미경과 같은 불균일한 두께의 박막이 발견됨.
2. 주사전자현미경(Scanning Electron Microscope)과 콘포칼 레이저 주사현미경(Confocal Laser Scanning Microscope)상에서 관찰되는 박막의 조성
  - 2.1. Astra사와 증근당의 상충되는 내피층의 물리 현상학적인 존재유무에 관한 주장만으로는 감정이 불가능 하다고 판단하였음.
  - 2.2. 물리화적인 방법보다 더욱 과학적이고 합리적인 근거를 제시하고 해결해 줄 수 있다고 판단된 화학적인 정성 또는 정량분석을 통한 내피층의 존재여부와 그 조성을 알아보기 위하여 화학적 분석 실험 방법을 행하였음.
  - 2.3. 증근당의 OMP정의 장용피막 제조에 쓰이는 산성(Acidic) 고분자인 HPMCAS와 동일정의 핵정을 제조할 때 위산에 대한 안정화제로 쓰이는 알칼리성의 수용성 l-arginine이 핵정의 장용피 코팅시, 그 계면(interface)에서 장용피 현탁액에 자연적으로 녹아 나와 일반적 화학현상인 산/알칼리 반응으로 HPMCAS-arginine 염(Salt)이 충분히 생성 될 수 있다는 극히 교과서적이고 과학상식적인 사실에 주목하여 실험을 행하였음.

2.4.상기 목적에 가장 적합하다고 판단되는 고분자막 제조 방법과 적외선 분광 스펙트로메타(IR. Infrared Spectrometer)와 최첨단 표면분석장치(ESCA)를 이용하여 전술한 실험방법에서 행한 여러가지 실험과 그 데이터를 분석하여 아래와 같이 확인 하였음.

2.5.HPMC AS-arginine염을 만들어 주조한 고분자막은 아세톤에 불용성이었으며 이 불용성 고분자막과 Astra사의 주장대로 종근당 OMP정에 존재하는 아세톤불용성 내피층을 IR과 ESCA를 이용해 분석해 본 결과 동일 성분임을 추론할 수 있었음.

2.6.따라서 종근당의 공정서에서 기 제시한 제조 방법으로 OMP정을 제조하여도 핵정의 계면에서 자연발생적으로 아세톤 불용성 고분자 막막(HPMC AS-arginine염)이 형성될 수 있는 충분한 가능성도 함께 인정됨.

2.7.재확인 실험을 위하여 종근당 공정서에 기 제시된 동일성분과 동일방법으로 핵정을본 연구실에서 직접 제조하여 HPMC AS 장용피를 코팅하여본 결과, 자연 발생적 아세톤 불용성 내피층(HPMC AS-arginine염)이 존재함을 확인하였음.

2.8.그러므로, 인위적인 내피층 코팅 제조공정이 따로 없다 하더라도, 핵정의 계면에서 HPMC AS-arginine염이 자연발생적으로 형성되어, 결과적으로 아세톤 불용성 내피층이 생성될 수 있다고 사료됨.

서울지방법원남부지원

제 5 민사부  
판 결

|                    |   |
|--------------------|---|
| 1995. 4. 27. 판결 선고 | 인 |
| 1995. 4. 27. 원본영수  |   |

사 건

94카합 2560 제조판매등금지가처분이의

채권자, 신청인

아스트라 유에스에이 인코퍼레이티드(Astra U.S.A. Inc)

미합중국 대사추세츠주 웨스트브르 오티스 스트리트

50

대표자 찰스 이 언

소송대리인 변호사 장 수 길, 주 성 민, 신 필 중

소송복대리인 변호사 황 영 주, 한 상 욱

채무자, 피신청인

주식회사 증근당(證根堂)

서울 구로구 신드림동 410

대표이사 이 장 한, 김 충 환

소송대리인 변호사 톰 병 국, 한 봉 희, 김 승 진

소송복대리인 변호사 김 선 호

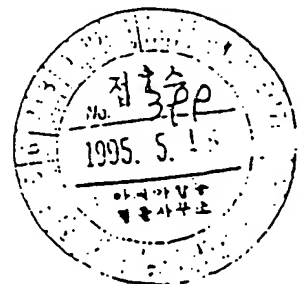
CONFIDENTIAL  
ANDRX 0027370

변론종결

1994. 4. 13.

319

합제 11 호증



주 문

1. 신청인과 피신청인 사이의 당원 94카함 267호 제즈판매

등금지가처분 신청 사건에 관한 당원의 1994. 9. 12.자

가처분결정을 취소한다.

2. 신청인의 이 사건 가처분신청을 기각한다.

3. 소송비용은 신청인의 부담으로 한다.

4. 제1항은 가집행할 수 있다.

신청취지

신청인은 주문 제1항 기재의 가처분결정을 인가한다라는 판결을

구하였고, 피신청인은 주문과 같은 판결을 구하였다.

이 유

1. 신청인이 피신청인을 상대로 이 법원 94 카함 267호로 제즈

판매 등 금지 가처분신청을 하고, 이 법원이 이를 인용하여

1994.9.12. '피신청인은 별지 기재 방법에 의한 오데프라즐 경구용 약제를 제즈하

거나, 위 방법에 의하여 제즈한 경구용 약제를 판매, 확대 또는 판매확대를 위하

여 전시하여서는 아니된다. 피신청인의 사무소, 공장 및 창고내에 있는 별지 기재

방법을 사용한 오엠포(OMP)정의 완제품 및 반제품과 위 약제의 제즈에 사용되는

생산설비 일체에 대한 피신청인의 점유를 두고, 피신청인이 위임하는 당원 소속

집달관에게 그 보관을 명한다'라는 가처분결정을 한 사실은 당사자 사이에 다툼이

없다.

2. 신청인의 특허권과 피신청인의 제조방법.

소감제1호증의 1, 2, 소감제2호증의 1, 2, 소감제3호증의 1, 2, 소감제4호증, 소감제6호증, 소울제1호증의 1, 2, 소울제 2호증의 1 내지 7, 소울제3호증의 1 내지 4, 소울제7호증의 각 기재와 증인 민경복, 정서영의 각 증언, 감정인 정서영의 감정결과 및 당원의 현장검증 결과에 변론의 전위지를 종합하면 아래 사실을 인정할 수 있고, 이에 반하는 소감제5, 12, 13호증, 소울제6호증의 1 내지 4, 소울제9호증의 1 내지 소울제11호증, 소울제14호증의 각 기재 및 증인 씨. 티. 르즈의 증언은 위에 든 증거들에 비추어 이를 믿지 아니하며, 달리 반증없다.

가. 신청인의 특허권

(1). 신청인은 각종 의약품 및 그 원료의 개발과 제조 및 판매를 목적으로 하여 설립된 미합중국 법인으로서, 오메프라졸을 이용한 위궤양 치료제로서 로색캄셀을 제조하여 판매하고 있다.

(2). 오메프라졸 경구용약제는 위궤양치료제이나 소장에서 흡수될 것이 요구되는 것으로서, 오메프라졸은 그 화학적 성질상 산성이나 중성의 조건에서는 매우 불안정하여 분해되기 쉬우므로 그 상태로는 인체에 투여하여도 산성조건인 위장관내의 위액에 접하게 되어 그 산도로 인하여 즉시 분해 변성되고, 장용피(腸溶皮)로 사용되는 물질 역시 산성이어서 오메프라졸이 분해 변성되어 약효를 발휘할

수 없게 되므로, 위 오메프라즐을 이용한 경구용 약제의 실용화 및 상품화를 위하여 오메프라즐 성분이 분해되거나 변성되지 아니한 상태에서 실제 흡수가 요구되는 소장에 이르게 하는 방법이 요구되었다.

(3). 신청인은 오메프라즐 경구 제형의 제조방법에 관하여 1987. 4. 29. 특허 출원을 하여, 1992. 10. 15. 대한민국 특허 55,426호로 특허등록되었는바, 그 발명의 목적은, 산매질증에서 내용성이나, 중성 또는 알칼리성 매질 중에서는 신속히 용해되고, 장기보관시 안정성이 양호한, 오메프라즐의 장용피제형을 제공하는 것이다.

(4). 신청인의 특허청구의 범위는 아래와 같다.

(가). 알칼리 반응 화합물과 혼합한 오메프라즐 또는 알칼리 반응 화합물을 혼합하여드 줄은 오메프라즐의 알칼리 염을 작은 비드 또는 정제 형태로 된 코어(Core)로 형성시키고, 이 코어를 둘 층에서 용해되거나 신속히 분해되는 정제 부형제 또는 폴리머성 수용성 필름형성 화합물로서 알칼리 반응 코어와 장용 피층인 외피층 사이에서 pH-완충, 알칼리성 화합물을 함유해드 줄은 1개 이상의 불활성 반응 내피층으로 피복시킨 후에, 내피 피복 코어를 장용피르 추가 피복시키는 것을 목적으로 하는, 활성 성분으로 오메프라즐을 함유하는 피색에 안정한 경구 제형의 제조방법.

(나). 위 (가)항에 있어서 내피가 2개 이상의 층으로 이루어진 것을



특징으로 하는 방법.

(타). 코어에 있어서 알칼리성 코어가 오메드라졸의 미세환경(micro-environment)에 pH 7-12를 제공하는 pH-완충 알칼리 화합물과 오메드라졸로 이루어진 것을 특징으로 하는 방법.

(라). 코어에 있어서 알칼리 화합물이 산화마그네슘, 수산화마그네슘, 탄산마그네슘, 수산화알루미늄, 탄산알루미늄, 탄산칼슘, 탄산나트륨, 탄산칼륨, 인산알루미늄, 인산칼슘, 인산나트륨, 인산칼륨, 시트르산 알루미늄, 시트르산 칼슘, 시트르산나트륨, 시트르산칼륨, 또는 알루미늄/마그네슘 혼성화합물인  $Al_2O_3 \cdot 6MgO \cdot CO_2 \cdot 12H_2O$  또는  $MgO \cdot Al_2O_3 \cdot 2SiO_2 \cdot nH_2O$  (여기에서 n은 정수가 아닌 2미만의 숫자임) 중 1종 이상으로 이루어진 것을 특징으로 하는 방법

(마). 코어에 있어서 알칼리성 코어가 오메드라졸의 나트륨염, 칼륨염, 마그네슘염, 칼슘염 또는 암모늄염과 같은 오메드라졸 알칼리염으로 이루어진 것을 특징으로 하는 방법.

(바). 코어에 있어서 알칼리성 코어가 불활성의 알칼리 화합물과 혼합된 오메드라졸의 알칼리염으로 이루어진 것을 특징으로 하는 방법

(사). 네피에 있어서 네피층이 산화마그네슘, 수산화마그네슘, 또는 마그네슘 혼합물질인  $Al_2O_3 \cdot 6MgO \cdot CO_2 \cdot 12H_2O$  또는  $MgO \cdot Al_2O_3 \cdot 2SiO_2 \cdot nH_2O$  (여기에서

n은 정수가 아닌 2미만의 숫자임) 중 1종 이상으로 이루어진 것을 특징으로 하는 방법.

(아). 내피에 있어서 내피가 히드록시프로필 메틸셀룰로오스(이하 HPMC라 한다), 히드록시프로필 셀룰로오스 또는 폴리 비닐 파롤리돈으로 이루어진 것을 특징으로 하는 방법.

(자). 장용피에 있어서 장용피가 히드록시 프로필 메틸 셀룰로오스 프탈레이트(이하 HPMCP라 한다), 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트, 메타크릴산/메타크릴산 메틸 에스테르 공중합체 또는 폴리비닐 아세테이트 프탈레이트로 이루어진 것을 특징으로 하는 방법.

나. 피신칭인의 제조방법.

(1). 피신칭인은 각종 의약품의 제조, 판매를 목적으로 하는 내국법인으로서, 1992.11.30. 보건사회부로부터 오메프라졸 경구제형의 제조등록등 허가를 받아 허가 받은 제조방법에 의하여 오메프라졸을 이용한 위궤양 치료제로서 오엠펙시(OMP)정을 제조하여 판매하고 있다.

(2). 피신칭인의 제조방법은 오메프라졸과 과량(둘비르 오메프라졸에 대하여 13배 정도)의 수용성 아미노산인 엘 아르기닌(L-Arginine)으로 코어를 형성하고, 위 코어를 히드록시 프로필 메틸 셀룰로오스 아세테이트 섹시네이트(초산호박산

히드록시 프로필 메틸 셀룰로스, 이하 HPMCAS라 한다) 등을 사용하여 장용피 코팅을 한다는 2개의 공정으로 이루어져 있다.

(3). 피신청인이 위와같이 오메프라줄과 과량(물비르 오메프라줄에 대하여 18배 정도)의 수용성 아미노산인 엘 아르기닌으로 코어를 형성하고, 위 코어를 HPMCAS 등을 사용하여 장용피 코팅을 하는 과정에서 오엠피 정제의 코어와 장용피막 사이에 연속적이나 불균일한 약 15 내지 20 마이크로 메타의 박막이 형성되는바, 이는 오엠피 정제 핵정의 주성분인 엘 아르기닌과 장용 피복층의 주성분인 HPMCAS 가 상온에서 쉽게 반응하여 HPMCAS-Arginine염을 형성하여 자연 발생적인 계면의 반응에 의하여 고분자 박막이 형성되는 것이고, 이러한 박막을 형성하기 위하여 별개의 공정을 거치는 것은 아니다.

(4). 피신청인은 위와 같은 공정을 거친 다음, 정제에 색소를 코팅하기 위하여 주황색 색소와 HPMC를 혼합하여 코팅을 하는바, 이는 HPMC를 지지물질로 하여 색소를 코팅하는 것이고, 이 공정에서 사용되는 HPMC로 인하여 위 (3)항에 기재된 오엠피정제의 코어와 장용피막사이의 박막이 형성되는 것은 아니다.

3. 피신청인의 제조방법이 신청인의 특허권을 침해하는지 여부에 관한 판단.

가. 코어(Core)의 제조방법

(1). 피신청인의 오메프라줄 코어가 신청인의 특허청구의 범위에 기재된

오메프라졸의 알칼리 염에 해당되지 않는 사실 및 피신청인이 오메프라졸 자체의 안정화를 위하여 사용하는 엘 아르기닌이 신청인의 특허청구범위에 기재된 알칼리 반응 화합물로 열거된 물질에 해당되지 않는 사실은 위에 든 증거들에 의하여 이를 인정할 수 있다.

(2). 신청인은, 신청인의 특허 청구범위에서 오메프라졸의 안정화제로 오메프라졸의 미세환경에 PH 7-12를 제공하는 PH-완충 알칼리 화합물을 사용한다는 것을 분명히 하고 있고, 코어 부분의 안정화에 관한 명세서에서는 알칼리 반응 화합물로서 통상적으로 안정화제로 사용되는 모든 물질을 포함시키고 있는 바, 피신청인이 오메프라졸 코어의 안정화제로 사용한다는 열기성 아미노산, 특히 엘 아르기닌(L-Arginin)은 신청인의 특허청구범위에서 알칼리 반응화합물로 특정하여 열거하고 있지는 않지만 엘 아르기닌을 포함한 열기성 아미노산이 신청인의 특허방법에서 안정화제로 사용될 수 있음이 예정되어 있는 것이므로 피신청인의 제조방법은 신청인의 이 사건 특허방법의 안정화제를 그대로 사용, 실시하여 특허권을 침해하는 것이라고 주장한다.

그러므로 살피건대, 소감제3호증의 1, 2, 소감제12호증, 소감제18호증, 소을제16호증의 2의 각 기재와 증인 정서영의 증언을 종합하면, 피신청인이 오메프라졸의 안정화제로 사용하는 엘 아르기닌이 PH-완충 알칼리 반응 화합물에 해당하는 사실,

산에 불안정한 오메드라졸의 코어를 제즈함에 있어 사용되는 알칼리 반응 화합물  
에 관하여 신청인의 발명의 상세한 설명에는 "이와 같은 물질에는 인산, 카르본  
산, 시트르산, 또는 기타 적합한 무기 약산 또는 유기 약산의 나트륨, 칼륨, 칼  
슘, 마그네슘 및 알루미늄염과 같은 물질, 수산화 알루미늄, 수산화칼슘 및 수산화  
마그네슘과 같이 제산제에 통상적으로 사용되는 물질,  $Al_2O_3 \cdot 6MgO \cdot CO_2 \cdot 12H_2O$ ,  $(Mg_6$   
 $Al_2(OH)_{16}CO_3 \cdot 4H_2O$ ) 또는  $MgO \cdot Al_2O_3 \cdot 2SiO_2 \cdot nH_2O$  등의 산화 마그네슘 또는 그 혼성  
물질, 트리히드록시메틸 아미노메탄 또는 기타 유사한 제약상 허용되는 PH-완충  
물질과 같은 유기 PH-완충물질 중에서 선택할 수 있다. 이에 한하는 것은 아니다."  
라고 기재되어 있는 사실 등을 인정할 수 있다.

그러나, 위에서 인정한 바와 같이 신청인의 발명의 상세한 설명에 드 위 알칼리  
반응 화합물중 엘 아르기닌에 대한 특징의 기재가 없으며, 또한 드른 무기, 유기  
PH-완충 물질을 총망라한 불명확한 드편을 하고 있는 바, 특허권의 권리범위 내지  
실질적인 보호범위는 특허명세서의 특허청구의 범위에 기재된 사항에 의하여 정하  
여지는 것이 원칙이고 다만 특허명세서의 기재중 특허청구의 범위의 항의 기재만  
으로 특허의 기술구성을 알 수 없거나 알 수는 있다 하더라도 그 기술적 범위를  
확정할 수 없는 경우에 특허청구의 범위에 발명의 상세한 설명이나 드면등 명세서  
의 다른 기재부문을 보충을 할 수는 있으나 그 경우에는 명세서의 다른 기재에 의

하여 특허범위의 확장 해석은 허용되지 아니함은 물론 청구 범위의 기재만으로 기술적 범위가 명백한 경우에 명세서의 다른 기재에 의하여 청구 범위의 기재를 제한 해석 할 수는 없다고 할 것이며, 안정화된 제제를 제공하는 데 그 발명의 목적이 있는 경우에는 안정화제를 사용하는 것 자체가 아니라 안정화제의 선택이 발명의 요체라고 할 것이므로, 위와같이 알칼리 반응화합물을 총망라한 포괄적 추상적 표현으로 그 불명확한 부분까지 권리르 해석할 수는 없다 할 것이다.

또한, 소율제8호중, 소율제16호중의 2의 각 기재와 증인 정서영의 증언에 변론의 전 취지를 종합하면, 오메프라졸의 코어에 있어서 알칼리 금속염은 물론이고 수용성 열기성 아미노산중에서도 엘 아르기닌이 안정화제로서 가장 우수한 결과를 얻었고 이와 같이 알칼리 반응 화합물로서 엘 아르기닌이 오메프라졸의 안정화에 적절한 물질이라는 것을 누구나 당연히 알 수 있는 것은 아닌 사실 등을 인정할 수 있고 이에 반하는 소감제7호중의 1, 2, 소감제9호중, 소감제11호중, 소감제19호중의 각 기재와 증인 씨. 티. 로즈의 증언은 믿지 아니하는 바, 이러한 사실에 비추어 볼 때 신청인이 엘 아르기닌을 오메프라졸의 안정화제로 사용하는 것이 진보성이 없다고도 할 수 없다 할 것이다.

따라서, 피신청인이 엘 아르기닌을 오메프라졸의 안정화제로 사용하는 것이 신청인의 특허청구범위에 포함된 제조방법이라고는 볼 수 없다.

나. 내피층의 제조방법

(1). 신청인은, 피신청인이 신청인의 특허방법과 같이 코어와 장용피 사이에 내피층을 형성하는 별도의 공정을 거치고 있으므로 신청인의 특허권을 침해하고 있다고 주장하나, 위에서 인정한 바와 같이 피신청인이 내피층을 형성하는 별도의 공정을 거치지 않는 아니하므로 위 주장은 이유없다.

(2). 신청인은 다시, 오메프라즐과 피복물질과의 접촉으로 인한 오메프라즐의 변성방지를 위한 분리층(코어와 장용피를 분리하는 내피층)의 설정 및 그 물질의 채택이 신청인의 특허권의 중요한 내용인바, 피신청인의 제조방법에 의하더라도 이와 같은 내피층이 형성되는 것이고, 그러한 내피층은 오메프라즐을 함유하는 코어에 바로 장용피를 피복하는 7시간에 걸친 공정의 초기단계에서 형성되는 것인바, 이는 신청인의 내피형성공정과 장용피형성공정을 결합하여 하나의 공정으로 하고 있는 것이라고 볼 것이고 그 공정중에 신청인의 특허방법에 의한 두단계의 반응이 그대로 일어나고 있는 것이므로 피신청인의 제조방법은 신청인의 특허를 침해하는 것이라고 주장한다.

그러므로 살피건대, 증인 정서영의 증언과 감정인 정서영의 감정결과에 변론의 전 취지를 종합하면, 피신청인제조의 오엠피 정제의 코어와 장용피막 사이에 연속적이거나 불균일한 약 15 내지 20 마이크로 메타의 막막이 형성되어 있는바, 이 고분

자박막의 성분은 HPMCAS-Arginine염으로서 이는 신청인의 내피층처럼 폴리머성 수용성 필름 형성 화합물이고 오메프라졸과 장용피에 대한 불활성 반응 내피층이지만, 위 고분자 박막은 너무 얇아서 오메프라졸을 상대적으로 안정화시키지 않는 이상 신청인의 내피층과 같은 역할을 수행하지는 못하고 따라서 코어와 장용피막의 반응을 방지하기 위하여 인위적으로 제조한 신청인의 내피층과 같이 보기는 어려운 사실을 인정할 수 있는바, 신청인의 내피층이 폴리머성 수용성 필름형성화합물로서 오메프라졸과 장용피에 대한 불활성 반응 내피층이라고 하는 것은 위 내피층의 성질을 가리키는 것으로서 신청인의 특허권은 이러한 내피층의 성질에 관한 것이라기보다 그러한 성질을 가진 내피층을 어떠한 물질을 사용하여 형성시킬 것인가에 있다고 할 것이니, 그렇다면 위 고분자박막의 구성성분인 HPMCAS-Arginine 염이 신청인의 특허청구범위에 내피의 구성물질로 기재된 산화다그네솔, HPMC 등의 물질과는 상이한 것이고 위 고분자박막이 신청인의 내피층과 같은 역할을 수행하지는 못하는 것이므로 이러한 박막의 형성이 신청인의 특허에 따른 내피층의 형성 공정에 해당한다고 보기 어렵다.

또한, 위에서 인정한 사실에, 이러한 고분자박막이 오메프라졸과 과량의 수용성 아미노산인 엘 아르기닌으로 형성된 코어를 HPMCAS 등을 사용하여 장용피 코팅을 하는 과정에서 엘 아르기닌과 HPMCAS가 상온에서 쉽게 반응하여 HPMCAS-Arginine



염을 형성하여 자연 발생적인 계면의 반응에 의하여 형성된다는 사실을 더하여 보면, 이러한 박막의 형성과정을 가리켜 신청인의 내피형성공정과 장용피형성공정을 결합하여 하나의 공정으로 하는 것으로서 그 공정중에 신청인의 특허방법에 의한 두단계의 반응이 그대로 일어나고 있는 것이라고 볼 수 없다 할 것이다.

#### 타. 장용피층의 제조방법

신청인의 특허청구범위에 기재된 장용피의 구성물질인 HPMCP 등과 피신청인의 장용피 구성물질인 HPMCAS는 상이한 것이므로 피신청인의 장용피제조방법이 신청인의 특허를 침해하였다고 볼 수 없고, 신청인의 주장과 같이 장용피 : 피복물질로 HPMCAS가 널리 알려진 물질이라면 신청인의 특허권이 이에 미칠 수 없는 것이므로 피신청인의 장용피제조방법이 신청인의 특허권을 침해하였다고 할 수 없다.

라. 그렇다면, 신청인과 피신청인의 오일피경구제형의 제조방법은 코어의 안정화 방법이 상이하고, 신청인의 특허권에 있어서 핵심적인 부분이라 할 수 있는 내피층의 형성공정이 피신청인의 제즈공정에는 포함되어 있지 아니하며, 장용피의 제즈방법도 상이하타 할 것이므로, 피신청인의 제즈방법은 신청인의 특허권을 침해하는 것이라 할 수 없다.

#### 4. 보전의 필요성이 있는지 여부에 관한 판단

나이가 이 사건에서 그 보전의 필요성이 있는지 여부에 대하여 살펴건대, 이 사

건과 같은 제즈판매 등 금지 가처분은 만족적 가처분인바, 특허법에 특허권자가 자  
기의 권리를 침해하거나 침해할 우려가 있는 자에 대하여 그 침해의 금지 또는 예  
방을 청구할 수 있다고 규정하고 있다 하더라도, 본안소송에 의하지 아니하고 가처  
분의 방법으로 특허권침해금지 또는 예방을 구함에 있어서 이러한 가처분을 필요  
로 하는지 여부는 가처분 신청의 인용여부에 따른 당사자 쌍방의 이해 득실관계,  
본안소송에 있어서의 장래의 승패의 예상, 가처분이외의 다른 손해보전의 가능성  
유무, 기타 제반 사정을 고려하여 판단하여야 할 것인 바, 을제4호증의 1내지3, 을  
제12호증, 을제15호증의 1내지4, 을제16호증의2 등의 기재를 종합하면, 피신청인이  
신청인을 상대로 특허청 93당439호로 권리범위확인 심판을 제기하여 특허청은 199  
4.9.23. 피신청인의 오메프라콜 경구제형의 제조방법이 위 특허 제55,426호의 권  
리범위에 속하지 아니한다는 취지의 심결을 하였고, 현재 신청인의 특허에 대한  
특허 무효소송이 계류중인 사실 등을 인정할 수 있는바, 이러한 사실과 당사자간의  
형평성 등 기타 제반 사정을 고려하여 볼 때 신청인의 위 가처분 신청은 보전의  
필요성도 결여된 것으로 판단된다.

##### 5. 결론.

그렇다면, 신청인의 이 사건 가처분신청은 피보전권리와 보전의 필요성에 대한  
소명이 부족하다 할 것이므로 그 신청을 인용한 위 가처분결정은 부당하여 이를

취소하고, 신청인의 이 사건 가처분신청을 기각하며, 신청비용은 패소자인 신청인의 부담으로 하고, 가집행선고를 붙여 주문과 같이 판결한다.

1995. 4. 27.

재판장 판사 구충서\_\_\_\_\_

판사 김은미\_\_\_\_\_

판사 박벌계\_\_\_\_\_

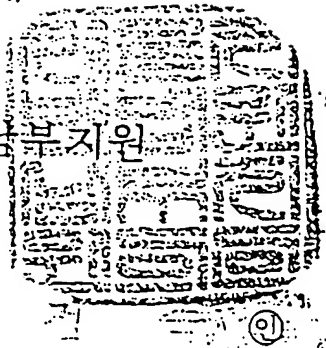
엘 - 아르기닌 등 알칼리반응화합물을 오메프라졸에 첨가 사용하여 코어를 형성하고, 위 코어를 히드록시 프로필 메칠 셀룰로오스 및/또는 다른 수용성 또는 수분해성 피복물질과 초산 호박산 히드록시 프로필 메칠 셀룰로오스 및/또는 다른 수용성 피복물질을 사용하여 두번이상 피복시켜 오메프라졸 경구용 약제 (현재 피신청인이 '오엠피'정이라는 상품명으로 판매하고 있는 약제 포함)를 제조하는 방법.

정본입니다.

199 . 1995. 5. 12.

서울지방법원 남부지원

법원주사



①Int. Cl.  
A 61 K 31/415  
A 61 K 31/44

대한민국특허청(KR)

특허공보(B1)

제 2959 호

④공고일자 서기 1992. 9. 24  
⑤출원일자 서기 1990. 2. 19

①공고번호 92-8161

②출원번호 90-2010

심사관 이 명 현

발명자 김 광 식 경기도 수원시 장안구 연무동 11-43  
출원인 한미약품공업주식회사 대표이사 임 성 기  
경기도 화성군 팔탄면 하저리 산 89-6

대리인 변리사 허 상 온

(전 6면)

### 오메프라졸 경구용 약제의 제조방법

#### 발명의 상세한 설명

본 발명은 항재양제로서 유용한 오메프라졸(Omeprazole)을 제제화시킨 경구용 약제의 제조방법에 관한 것으로서, 더욱 상세하게는 수용성 염기성 아미노산을 사용하여 안정화시킨 경구용 약제의 제조하는 방법에 관한 것이다.

오메프라졸은 산성 내지 중성조건에서 매우 불안정하여 제제화시키는데 많은 문제점이 있으며, 이러한 문제점들을 해결하기 위해 많은 연구가 진행되어 왔다. 오메프라졸은 pH변화에 따른 안정성은 산성(pH 4 이하)에서는 매우 빠른 속도로 분해되며, 중성에서는 반감기가 약 14시간, pH 7.0이상의 알칼리성에서는 매우 안정한 것으로 보고되어 있으며 [Pilbrant and Cederberg, Scand.J. Gastroenterology, 1985: 20(Suppl.108), P113-120]. 이러한 산에 대한 오메프라졸의 분해는 산촉매 전위반응(acid-catalyzed rearrangement)으로 설명되고 있다[G. Rackur et al., Biochem. Biophys. Res. Commun., 1985: 128(1), P477-484].

또한 대한민국 특허공고 87-1005호에는 오메프라졸염 예들들면 나트륨, 칼륨, 칼슘, 마그네슘염을 제조하여 안정화시키는 방법이 기술되어 있다.

한편, 독일연방공화국 특허 공개 DE-A1-3046599호, DE-B2-2336218호 등에는 안정화된 제제로서 1차이복 및 2차 장용피복형태에 대해서 기술되어 있으나, 오메프라졸이 소장에서 신속하게 방출되지 않는다는 문제점이 있다. 그외에도 대한민국특허 공개 제87-9717호 및 제87-9718호에는 오메프라졸과 함께 pH완충제를 안정제로 사용하여 코어를 형성하고, 수용성 내피층을 피복시킨후 최종적으로 장용성 피복을 형성시켜 안정화된 오메프라졸 제제를 제조하는 방법이 기술되어 있다.

상기 방법에 의하면 안정제로서 인산나트륨, 산화마그네슘, 시트르산 알루미늄, 혼성알루미늄/마그네슘산화물 등을 사용하는 바, 이 경우에는 제제화공정이 매우 복잡하며 원하는 안정성에 있어서도 만족할만한 결과를 얻지 못한다는 문제점이 있다.

이상 살펴본 바와같이 오메프라졸을 경구용 약제로 제조하기 위해서는 경구투여경로에서 안정해야하며 각 동무위인 소장에서 신속하게 분해될 수 있어야 한다. 그런데, 오메프라졸이 산성 또는 중성액질내에서 분해되므로 안정되는 불길 또한 산성을 나타내므로 분해속도는 급격히 증가한다.

또한, 증진되는 알칼리성 물질의 종류와 그 증진비에 따라 제제의 안정도는 현저한 차이를 나타내므로 적

독허공고 1"-8161

표 2

(수용액; 100ml)

| 안정화제                             | M.W    | 사용량(mg) | 물비  | 4일후 함량 |
|----------------------------------|--------|---------|-----|--------|
| 오메프라졸                            | 345.42 | 20      | -   | -      |
| 아르기닌                             | 174.20 | 10      | 1:1 | 50%    |
| 리진                               | 146.19 | 8.5     | 1:1 | 45%    |
| 히스티딘                             | 155.16 | 9       | 1:1 | 45%    |
| Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> | 141.96 | 8.3     | 1:1 | 28%    |

상기의 표 2에서 보면 동일조건에서 아르기닌에 의한 안정화 효과가 리진, 히스티딘에 의한 효과보다 약간 우수하며, 기존의 Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>보다는 모두 안정한 효과가 큰 것으로 나타났다.

실시예 I

안정화된 코어의 제조

다음 표 3의 처방에 따라 주성분인 오메프라졸, 부형제, 봉해제들을 균등 혼합하고, 안정화제, 용출화제, 결합제들은 적당량의 정제수에 녹인다음, 이들 상기 혼합물에 합하여 혼합시킨다.

그다음, 적당한 과립제거기를 사용하여 과립으로 만들고, 압설제인 경우에는 과립을 구형화시킨후 건조하고, 정제로 하기 위해서는 과립을 그대로 건조시킨다.

정제의 경우 과립 건조물에 활제로서 스테아린산 마그네슘을 1회 복용량(200mg)당 2mg을 첨가하여 혼합시키고 적당한 정제기를 사용하여 타정하였다.

표 3. 안정화된 코어의 제조성분

(단위: mg)

| 성분    |               | 1   | 2  | 3   | 4     | 5   | 6     | 7   | 8   | 9   |
|-------|---------------|-----|----|-----|-------|-----|-------|-----|-----|-----|
| 주성분   | 오메프라졸         | 20  | 20 | 20  | 20    | 20  | 20    | 20  | 20  | 20  |
| 부형제   | 디만니톨          | 109 | 99 | 109 | 100.5 | 101 | 113.5 | 110 | 101 | 112 |
| "     | 무수제이인산칼슘      | 20  | -  | -   | 20    | -   | -     | 20  | -   | -   |
| "     | 결정셀룰로오스       | 20  | 20 | 20  | 20    | 20  | 20    | 20  | 20  | 20  |
| "     | 옥수수전분         | -   | 20 | -   | -     | 20  | -     | -   | 20  | -   |
| 분해촉진제 | 소듐올리우릴 글리콜레이트 | 10  | 10 | 10  | 10    | 10  | 10    | 10  | 10  | 10  |
| 안정화제  | 아르기닌          | 10  | 20 | 30  | -     | -   | -     | -   | -   | -   |
| "     | 리진            | -   | -  | -   | 8.5   | 17  | 25.5  | -   | -   | -   |
| "     | 히스티딘          | -   | -  | -   | -     | -   | -     | 9   | 18  | 27  |
| 용출화제  | 소듐올리우릴 셀레이트   | 1   | 1  | 1   | 1     | 1   | 1     | 1   | 1   | 1   |
| 결합제   | 히드록시프로필 셀룰로오스 | 10  | 10 | 10  | 10    | 10  | 10    | 10  | 10  | 10  |
| 1복용량  |               | 200 |    | 200 | 200   | 200 | 200   | 200 | 200 | 200 |

상기 표 3의 처방에서 부형제중 무수제이인산칼슘, 결정셀룰로오스, 옥수수전분들을 다량 함유시켰을 때 증식과립하 증정중 과립형상이 나쁘고, 수용액 코팅시 과립의 표면이 녹아나거나 Capping이 일어나며, 전

국회공고 92.8.161

분을 다량 함유시킨 경우에는 신장의 인유에 의해 오메프라졸의 안정성이 저하된다. 따라서, 가장 이상적인 처방으로서 우수제이인산칼슘, 셀레늄셀로오스 및 옥수수전분을 1회 복용량당 20mg을 초과하지 않는 범위 내에서 결정하였고, 이러한 비피복코어의 안정성을 가혹조건 하에서 측정하였다(표 4참조).

표 4. 안정화제 함유 비피복코어의 안정성(40℃, 70%RH)

| 안정화제 | 시간     | 1주후 | 2주후 | 3주후 |
|------|--------|-----|-----|-----|
| 아르기닌 | 10mg   | -   | -   | -   |
|      | 20mg   | -   | -   | -   |
|      | 30mg   | -   | -   | -   |
| 리진   | 8.5mg  | -   | -   | ±   |
|      | 17mg   | -   | -   | -   |
|      | 25.5mg | -   | -   | -   |
| 히스티딘 | 9mg    | -   | -   | ±   |
|      | 18mg   | -   | -   | -   |
|      | 27mg   | -   | -   | -   |

- : 변화없음, ± : 약간감소

상기 표 4에서 안정성은 아르기닌이 히스티딘이나 리진 보다 우수하며, 임기상 아미노산의 양에 따른 변하는 리진 및 히스티딘에서는 약간의 차이가 있었으나 아르기닌의 경우 거의 차이가 없었으므로 아르기닌의 양은 10mg으로 결정하였다.

#### 실시예 2

코어의 1차 수용성 피복물질의 코팅

다음 표 5의 처방에 따라 수용성 피복제, 전연제 등을 정제수에 용해시켜, 상기 실시예 1에서 제조한 코어에 균일하게 분무시켜 1차 수용성 피막을 형성시켰다.

표 5. 1회 복용량에 필요한 1차 수용성 피복물질의 코팅

(단위 : mg)

| 성분     | 1  | 2  | 3   | 4   | 5  | 6   | 7   | 8   |
|--------|----|----|-----|-----|----|-----|-----|-----|
| 수용성피복제 | 5  | -  | -   | -   | 3  | -   | -   | -   |
| "      | -  | 5  | -   | -   | -  | 3   | -   | 3   |
| "      | -  | -  | 5   | -   | 3  | 3   | 3   | -   |
| "      | -  | -  | -   | 5   | -  | -   | 3   | 3   |
| 전연제    | -  | -  | 0.5 | 0.3 | -  | 0.5 | 0.5 | 0.3 |
| 용제     | 적량 | 적량 | 적량  | 적량  | 적량 | 적량  | 적량  | 적량  |

#### 실시예 3

수용성 피복물질의 코팅

CONFIDENTIAL  
ANDRX 0027391



결한 알칼리성물질의 선택이 중요할 뿐만 아니라 적절한 공존비를 선택하여야 한다. 또한 용출제제는 적당  
으로부터 보호되고 소장부위에서 신속하게 용해, 용출되어 흡수될 수 있는 장용성 제제가 되어야 한다.

이에, 본 발명자들은 오랜동안의 연구결과 오메프라졸의 분해산물인 산성물질로 인한 액성의 변화가 지면  
시킬 수 있는 관용성을 가지고 있으면서 인체에 무해한 수용성 염기성 아미노산인 아르기닌, 리진 또는 히  
스티딘을 코어의 제제 설계시에 사용하면 기존의 관용제보다 우수한 효과를 갖는다는 것을 알게되어 본 발  
명을 완성하게 되었다.

따라서, 본 발명은 오메프라졸 경구용제제를 제조함에 있어서, 오메프라졸과 공존시켜야 할 알칼리성 물  
질중에서 높은 안정화효과를 나타내며, 인체에 무해한 안정화제를 사용하고 특히 소장부위에서 신속하게 용  
해, 용출될 수 있는 새로운 장용성의 오메프라졸 경구용 약제를 제공하는데 그 목적이 있다.

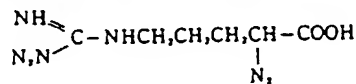
이하, 본 발명을 상세히 설명하면 다음과 같다.

본 발명은 오메프라졸을 유효성분으로하는 장용성 경구용 약제를 제조함에 있어서, 코어물질의 안정화제  
로서 아르기닌, 리진 또는 히스티딘 중에서 선택된 수용성 염기성아미노산을 오메프라졸 1몰에 대해 0.5 내  
지 5몰 만큼 사용하는 것을 특징으로 하는 것이다.

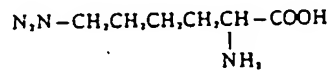
이와 같은 본 발명을 더욱 상세히 설명하면 다음과 같다.

본 발명에 따른 오메프라졸 경구용약제와 제주시 코어형성물질로서는 우선, 주성분인 오메프라졸, 부형  
제, 용출제등을 균질혼합시키고, 다른 한편으로는 적당량의 정제수에 안정화제, 용출화제 및 결합제등을 녹  
인다음, 이를 앞서 혼합된 주성분, 부형제, 용출제등의 혼합물에 혼합시킨다.

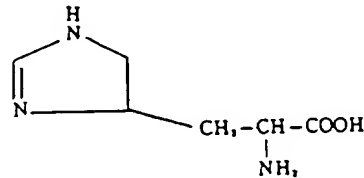
본 발명에 따르면 이러한 코어제제설계시에 안정화제로서 염기성아미노산을 사용하는데 큰 특징이 있는  
바, 예컨대 다음구조식으로 표시되는 아르기닌, 리진 또는 히스티딘과 같은 염기성아미노산을 사용되는데  
오메프라졸 1몰에 대해 0.1 내지 5.0몰, 바람직하게는 1 내지 3몰을 사용하는 것이 좋다.



아르기닌(arginine)



리진(lysine)



히스티딘(histidine)

만일, 상기의 안정화제를 0.1몰보다 적은량으로 사용하면 안정화 효과가 거의 없게되며, 5몰보다 과량  
로 사용하면 제제의 형성이 이루어지지 아니하므로 상기와 같은 범위로 사용해야 한다.

상기와 같이 혼합시킨 다음에는 적당한 과립제조기를 사용하여 과립으로 만들고, 입경제로 하기 위대시  
과립을 구형화시킨후 건조하고, 정제로 하기 위해서는 과립을 그대로 건조시킨다. 이때 정제의 경우 과  
건조물에 활제로서 스테아린산 마그네슘을 1회 복용량당 2mg을 첨가하여 혼합하고 적당히 정제기를 가동  
여 타정한다.

한편, 안정화된 코어의 제조방법에 따라 제조한 구형의 펠렛이나 정제를 직접 장용성 물리머를 과복합  
우에는, 이 물리머를 녹이기 위한 유기용매와 물리머에 함유된 유리 카르복실기에 의해 펠렛이나 정제를

에서 오메프라졸이 분해되어 변색을 일으킨다. 따라서 이를 방지하기 위해서는 미리 수용성 폴리머인 히드록시메틸셀룰로오스, 히드록시에틸 셀룰로오스 또는 히드록시 프로필메틸 셀룰로오스등으로 1차 수용성 피복층을 코팅시킨다.

이와같이 수용성 폴리머로 피복된 코어를 잘 건조시킨 다음에 상용되고 있는 장용성 피막제인 히드록시 프로필메틸 셀룰로오스 프탈레이트, 셀룰로오스아세테이트프탈레이트 또는 공중합메타크릴산/에타크릴산에 탈레스테로 등으로 적당한 유기용매에 용해하여 피복시켜서 내산성, 장용성의 최종제제를 제조할 수 있다. 이렇게 제조된 약제에는 중래에 상용되고 있는 유당이 함유되어 있지 않기 때문에 안정화제인 염기성아미노산과 반응을 일으키는 일이 없으므로 더욱 바람직하다.

상술한 바와같이 본 발명의 방법에 의해 제조한 오메프라졸 경구용제제는 기존의 방법, 즉 안정화제로서 Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> 등을 사용하는 방법에 비하여 안정도가 월등히 증가하였으며, 용출시험등에서도 좋은 효과를 나타내었다.

이하, 본 발명을 실시예에 의거 상세히 설명하면 다음과 같은 바, 본 발명이 다음의 실시예로 한정되는 것은 아니다.

#### 참고예 1

염기성 아미노산(아르기닌)의 양에 따른 오메프라졸의 안정성시험

가득조전(상온, 수용액)하에서 오메프라졸 20mg에 대하여 아르기닌의 양을 다음 표 1과 같이 변화시켜 : 제조한 수용액(100ml)을 7일 동안 방치한 후 미분해된 오메프라졸 함량을 고속액체 크로마토그래피(HPLC)로 분석하여 그 결과를 다음 표 1에 나타내었다.

표 1

| 실시번호 | 아르기닌첨가량(mg) | 7일 후 함량(%) |
|------|-------------|------------|
| 1    | 10          | 10         |
| 2    | 20          | 30         |
| 3    | 50          | 50         |
| 4    | 100         | 65         |
| 5    | 200         | 75         |

상기 표 1에서 알 수 있듯이 안정화제(아르기닌)의 양에 비례하여 오메프라졸의 안정성이 증가하였고 더 높은 pH도 상승하였다.

본 발명에 따르면 히스나닌, 이신도 유사한 경향을 보이나 아르기닌보다 안정도에 기여하는 효과가 약간 낮았고 Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>보다는 더욱 양호하였다. 다만, 실제 사용에 있어 다량의 아르기닌(약 70mg이상)은 장용성 코팅의 형성에 장애를 일으키고, 아르기닌을 10-50mg 범위내에서 사용하였을 경우 가장 양호한 결과를 얻었다.

#### 참고예 2

염기성 아미노산(안정화제)의 종류에 따른 오메프라졸의 안정성시험

안정화제인 아르기닌, 리진, 히스티딘, Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>를 각각 오메프라졸과 1:1중량비로 사용하여 수용액을 만들고, 40℃에서 4일간 방치후 오메프라졸 함량을 HPLC로 분석하였다(표 2참조).

기용하여 용해하여 피복시켜 내산성 장용성의 최종제품을 만들었다.


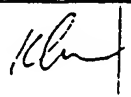
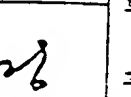
표 6. 1의 복용량에 필요한 2차 장용성 피복물질의 코팅

|        |                     | (단위 : mg) |     |     |     |     |     |
|--------|---------------------|-----------|-----|-----|-----|-----|-----|
| 성      | 이름                  | 1         | 2   | 3   | 4   | 5   | 6   |
| 장용성피복제 | 히드록시프로필메틸셀룰로오스프탈레이트 | 15        | 15  | 15  |     |     |     |
| "      | 셀룰로오스아세테이트프탈레이트     |           |     |     | 15  | 15  | 15  |
| 건연제    | 폴리에틸렌글리콜6000        |           | 1.5 | 1.0 |     | 1.5 | 1.0 |
| "      | 미바셋                 | 1.0       |     | 0.5 | 1.0 |     | 0.5 |
| 용제     | 에탄올                 | 적량        | 적량  | 적량  | 적량  | 적량  | 적량  |
| "      | 메틸렌클로라이드            | 적량        | 적량  | 적량  | 적량  | 적량  | 적량  |

경질강셀룰 구형펠렛의 제피는 상기 표 7 및 표 8의 처방과 같이 조제한 1차 및 2차의 피복물질의 혼합물로 눌러서 유동층 코팅기를 사용하여 분무, 코팅, 건조시켰다. 제조된 내산성 피복 구형강셀룰을 경질강에 충전하여 최종제품을 만들었다.

⑤ 특허청구의 범위

1. 오메프라졸을 유효성분으로 함유하는 코어물질을 안정화시키기 위해 수용성폴리머로 1차 피복시킨 후 장용성피복물질로 2차 피복시켜서 안정화된 오메프라졸 경구용약제를 제조함에 있어서, 코어물질의 안정제로서 아르기닌, 리진 또는 히스티딘중에서 선택된 수용성 염기성 아미노산류 삼가 오메프라졸 1몰에 대하여 0.1 내지 5몰로 첨가 사용하여서 제조함을 특징으로 하는 오메프라졸 경구용 약제의 제조방법.

| 심사관   | 담당관   | 국장  | 보 |
|---|---|---|---|
|  |  |  | 2 |

## 특 허 청 이 의 결 정 서

출 원 인 성명 한미약품공업주식회사  
주소 경기도화성군팔탄면하저리산89-6

대 리 인 성명 허상훈  
주소 서울시 강남구 역삼동 809-16

이 의 신 청 인 성명 악티에볼라게트아스트라대표:클리스빌헬름스 외 1 인  
주소 스웨덴왕국예스-151 89 쇠더델레

대 리 인 성명 주성민  
주소 서울시 종로구 운니동 114-31 (서울빌딩)

출 원 번 호 1990년 특허출원 제 2010 호

공 고 번 호 1992년 특허출원공고 제 8161 호 (1992 . 09 . 24 .)

발 명 의 명 칭 오메프라졸경구용약제의제조방법

주 문

이 출원에 대한 이의신청은 이유가없다고결정 합니다.

이 유  
( 별 첨 )

첨 부 : 이 유 서 1부. 끝.

1994.11.18 .

특 허 청 심사 3 국

약품화학 심사담당관

심 사 관 김 혜 원

심 사 관 이 병 현

CONFIDENTIAL  
ANDRX 0027393

342

압제 13 회증

19941117

## 이 의 결 정 이 유 서

1. 이의신청인 악티에볼라게트 아스트라(대표자: 클래스 빌헬름슨)은 1990년 특허출원 제2010호 발명(이하 "본원발명"이라 한다)은 그 출원전에 국내외 반포된 간행물에서 기재된 사항으로부터 용이하게 발명할 수 있는 것에 불과한 것이어서 구 특허법 제6조 제2항(이의신청인은 특허법 제29조 제2항이라 기재하였으나 이 출원 당시 시행 특허법인 법률 제3891호에 따라 고쳐 부른다) 규정에 의하여 특허될 수 없다고 주장하면서 그 증거로서 (갑)제2호증 및 (갑)제3-1호증 내지 (갑)제3-4호증을 제출하였고 다른 이의신청인 (주)종근당(대표자: 김상조)는 구 특허법 제84조 및 제85조에서 정하는 기간내에 이의신청이유 및 증거를 제출하지 아니 하였다.

이에 대하여 출원인 (한미약품공업 주식회사 대표이사 임성기)은 거시된 증거에는 본원발명과 같은 구체적인 기술수단은 개시된바 없을 뿐아니라 안정성도 뛰어나 본원발명은 특허성 있는 발명이라고 답변하면서 참고자료로서 (을)제1호증 내지 (을)제3호증을 제출하였다.

2. 본원발명은 1990년 2월 19일자 출원된 것으로 그 요지는 특허공보(공고번호 92-8161)에 기재된 특허청구의 범위에서와 같이

1. 오메프라졸을 유효성분으로 함유하는 코어물질을 안정화시키기 위해 수용성폴리머로 1차 피복시킨후, 장용성피복물질로 2차 피복시켜서 안정화된 오메프라졸 경구용 약제를 제조함에 있어서, 코어물질의 안정화제로서 아르기닌, 리진 또는 히스티딘중에서 선택된 수용성 염기성 아미노산을 상기 오메프라졸 1몰에 대해 0.1 내지 5몰로 첨가 사용하여서 제조함을 특징으로 하는 오메프라졸 경구용 약제의 제조방법.

임을 알 수 있다.

CONFIDENTIAL  
ANDRX 0027394

### 3. 본안을 살핀다.

본원발명은 오메프라졸을 유효성분으로 함유하는 코어물질의 안정화제로서 수용성 염기성 아미노산을 오메프라졸 1몰에 대해 0.1 내지 5몰로 사용하는 것을 그 요지로 하고 있음을 알 수 있다.

이의신청인이 제출한 (갑) 각호증을 살핀다.

(갑)제2호증 (특허공보 제2356호 공고번호 91-4579, 1991.7.6 발간)은 출원전 공개 (공개번호 87-9717, 1987.11.30)되어 특허된 이의신청인의 특허공보로서 오메프라졸의 안정한 경구제형을 제공하기 위하여 안정화제로 알카리 반응물질을 코어 제조시 혼합하는 것을 그 요지로 하고 있다.

이의신청인은 본원발명의 안정화제인 수용성 염기성 아미노산이 (갑)제2호증 (이하 "인용발명"이라 한다.)에 알카리 반응물질로 구체적으로 개시되어 있지는 않지만 코어 제조시 알카리 반응물질을 오메프라졸과 혼합시키는 목적은 알카리 반응물질이 완충능을 가짐으로써 산성에서 불안정한 오메프라졸을 안정화 시키는데 있는 것으로 인용발명에 구체적으로 열거된 알카리 반응물질에 한정되는 것이 아니고 인용발명 출원당시 알려져 있는 PH 완충작용을 하는 유기 안정제라면 무엇이든 알카리 반응물질로서 사용될 수 있음이 명백하고 산성에서 불안정한 약물의 제제화에 있어서 안정화제로 수용성 염기성 아미노산을 사용하는 것은 (갑)제3-1호증 (서적 [Emil L. Smith, Robert L. Hill, I. Robert Lehman Robert J. Lefkowitz, Philip Handler, Abraham White, Principles of Biochemistry. p32. pp36-39] 1983년 발간) (갑)제3-2호증 (25℃에서 PH의 작용에 의한 오메프라졸 분해 속도 상수에 관한 그래프), (갑)제3-3호증 (일본 공개 특허공보 제(平)1-299232, 1989.12.4 발간), (갑)제3-4호증 (제품설명서[Activase Alteplase recombinant] 1989. 4)에 공지된 것이어서 본원발명은 인용발명의 오메프라졸 경구제형의 제조기술과 (갑)제3-1호증 내지 (갑)제3-4호증에 개시된 기술의 단순한 주합에 불과하여 진보성이 결여된 발명이라고 주장하고 있으나, 모든 의약제제의 개발목표중의 하나가 안정한 제제를 제공하는데 있는 것이고 본원발명에서와 같이 불안정한 제제를 안정화하기 위하여

안정화제를 사용하는 것은 누구나 시도해 볼 수 있는 것이기 때문에 본원발명과 이 안정한 제제를 제공하는 것이 그 발명의 목적인 경우는 안정화제를 사용하는 자체가 아니라 안정화제의 선택이 발명의 핵심이 된다 할 것이다. 따라서 이와 이 발명의 핵심이 되는 안정화제의 선택이 용이하다고 볼 수 없으며, 또 그 기술적 범위는 인용발명 명세서에 기재된 바 대로 「알카리 반응 화합물」 전부를 포괄적으로 해석해서는 안되고 명세서에 구체적으로 개시되어 있는 것에 국한하여 해석하여야 함이 마땅하다 할 것이다.

이러한 관점에서 살피건대,

인용발명에 안정화제로 개시한 알카리 반응화합물은 산화마그네슘, 수산화마그네슘, 수산화알루미늄 등 주로 무기 알카리화제들이며 본원발명의 안정화제인 수용성 염기성아미노산은 어느것도 인용발명에 개시된바 없다.

안정화제와 같은 첨가제는 비록 소량이라도 아미노산과 같이 인체에 무해한 것이 최선의 선택이라 아니 할 수 없으며, 본원발명의 안정화제인 염기성 아미노산의 PH 완충능력이 인용발명에 개시된 것들 보다 현저히 우수하다는 것은 본원발명 명세서의 표2 예비실험결과에 의해 알 수 있다.

이의신청인은 이러한 예비실험들의 결과가 최종 제형에 대한 효과를 입증하는 것은 아니므로 예비실험결과 만으로 본원발명의 효과를 확인 할 수 없다고 주장하나 이와 같은 예비실험이 최종제형을 설계하기 위해 필요한 실험이고 예비실험결과에 따라 최종 제형의 효과를 추정하는 것이 당업계의 통상적인 관행이므로 예비실험결과가 우수한 경우 최종제형의 효과 역시 우수 할 것이라고 인정못할 바 없는 것이어서 본원발명은 (갑)제2호증에 의해 특허성이 부인되지 않는다고 판단된다.

(갑)제3-1호증 내지 (갑)제3-4호증에 대하여 살핀다.

(갑)제3-1호증에는 모든 아미노산이 완충능을 갖는다고 기재되어 있고 이들 아미노산은 PK 값과 같은 PH에서 최대의 완충능을 나타낸다고 개시되어 있으나 본원발명에서와 같은 오메프라졸제제에 안정화제로 사용된 사실은 찾아 볼 수 없고 더욱기

본원발명의 활성성분인 오메프라졸과 관련하여 생각할 수 있는 아무런 개연성도 찾아 볼 수 없어 (갑)제3-1호증은 본원발명의 특허성을 부인하는 증거로는 '미흡하다 할 것이다.

(갑)제3-2호증은 PH와 오메프라졸 분해속도의 상관 관계를 나타낸 그래프인 본원 발명과 직접관련없는 증거이므로 채증가치가 없어 거론 할 바 못되는 것이며,

(갑)제3-3호증은 안정한 칼레노산 칼륨 동결건조 주사약에 관한 것으로 적당한 PH를 유지시키기 위해 완충능을 가진 안정화제로 아르기닌, 리진 및 히스티딘을 사용하는 것이 기재되어 있으나 이는 적정 PH를 유지시켜 동결건조 주사약 용해시에 불순물이 발생하지 않도록 하는 안정제로 사용된 것이지 본원발명에서와 같은 산 불 안정한 화합물의 안정화제로 사용된 것이 아니어서 본원발명과 대비될 수 없으며 본원발명의 특허성을 부인하는 증거로서는 채증가치가 없다 할 것이다.

(갑)제3-4호증은 실제 반포일자 알 수 없는 제품설명서로서 채증가치가 없다 할 것이나 설사 출원전에 반포된 것이라고 해도 Alteplase 동결건조 주사약에 아르기닌이 처방 성분의 하나로 사용된 것 밖에 알 수 없어 채증가치가 없다 할 것이다.

이상 심리한 바와 같이 본원발명이 위에 거시한 증거 (갑)제2호증 및 (갑)제3-1호증 내지 (갑)제3-4호증의 단순한 주합에 불과하여 위 증거들로부터 용이하게 발명할 수 있는 것이라는 이의신청인의 주장은 받아들일 수 없고 본원발명은 특허성이 있다고 판단된다.

이의신청인은 이의신청기간이 지난후 3차에 걸친 변박서와 함께 (갑)제4호증 내지 (갑)제14호증을 제출하였으나 이는 이의신청기간이 지난후 제출한 것이므로 이의신청의 증거로서 채택 할 수 없으며 직권심리하여 보아도 이의신청기간내에 제출한 (갑)제2호증 및 (갑)제3-1호증 내지 (갑)제3-4호증을 보충설명하기 위한 것들일 뿐 본원발명의 특허성을 부인할 다른 거절이유를 발견 할 수 없으므로 여기서 거론 할 바 못된다 할 것이다.

기타 당사자간에 주장하는 바 있으나 이건 이의결정에 영향미칠바 못되는 것이므로 345  
에 대한 설시를 하지 아니 하기로 하고 이건 이의신청은 이유없는 것으로 결정  
다. 끝.



서종환 귀하

1 0 0 - 1 1 0

특 허 청

출원공고결정서

출원인 성명 주식회사종근당  
주소 서울특별시구로구신도림동410

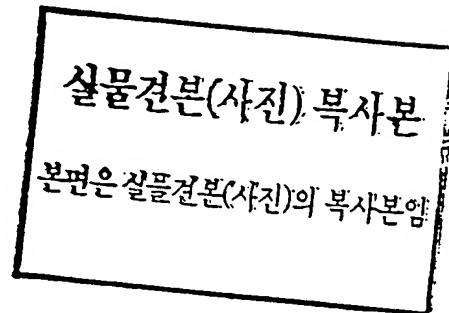
대리인 성명 서종환  
주소 서울시 중구 서소문동 39-1

출원번호 1992년 특허출원 제 17571 호

발명의명칭 오메프라졸의신규경구용약제

이 출원은 출원공고할 것으로 결정합니다. 끝.

소금일지 1991년 1월 2일  
두선관 주장은 인정함



특 허 청

1995 11 28

심사3국

약품화학 심사담당관실

심사관 이 병



347

합계 14 호증

CONFIDENTIAL  
ANDRX 0027398

## 위 임 장

우리는 변리사 윤 박 여 법 를 대리인으로 정하여 하기의 사항을 위임합니다.

1. 사건의 표시 94 항당 457 [93 당 439 (특허 제 55426 호  
관리범위확인심판)]
2. 발명(고안)의 명칭 오메프라줄 경구제형의 제조방법
3. 위 임 사 항
  - ① 상기의 건에 관한 일체의 행위 및 본건에 관한 심사청구, 우선심사신청, 간행물의 제출, 출원변경, 분할출원, 출원보정, 출원인표시변경, 증명의 신청, 이의신청에 대한 답변, 거절사정 또는 보정각하에 대한 불복항고심판청구, 대법원예의 상고 및 심판물건의 환부를 받는일.
  - ② 본건에 관한 특허청장의 처분에 대한 소원 및 행정소송을 제기하는 일과, 특허법 제 5 조 제 1 항 규정에 의한 특허출원등의 우선권주장이나 그 취하, 본건 특허등록의 전후에 법률 및 법령에 따라서 필요한 모든 행위를 하는 일
  - ③ 본건에 관한 상기 출원, 신청, 청구 및 소송을 포기 또는 취하, 존속기간의 연장 등록출원을 취하하는 일.
  - ④ 상기 사항을 처리하기 위한 복대리인을 선임 및 해임 하는일.

1995 년 12 월 8 일

위 임 자

주 소 서울특별시 구로구 신도림동 410

성 명 주식회사 종근당 대표이사 김충환

주민등록번호 113-81-06667

